

KIINTEIDEN AINEIDEN VALUVUUDEN KARAKTERISOINTI FT4-
JAUHEREOMETRILLÄ LÄÄKEKEHITYKSEN ALKUVAIHEESSA

Janina Neuvonen
Helsingin yliopisto
Farmasian tiedekunta
Farmaseuttisen
kemian ja teknologian
osasto

Joulukuu 2018



Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty Farmasian tiedekunta		Osasto/Sektion– Department Farmaseuttisen kemian ja teknologian osasto
Tekijä/Författare – Author Janina Neuvonen		
Työn nimi / Arbetets titel – Title Kiinteiden aineiden valuvuuden karakterisointi FT4-jauhereometrillä lääkekehityksen alkuvaiheessa		
Oppiaine /Läroämne – Subject Teollisuusfarmasia		
Työn laji/Arbetets art – Level Pro Gradu	Aika/Datum – Month and year Joulukuu 2018	Sivumäärä/ Sidoantal – Number of pages 100
<p>Tiivistelmä/Referat – Abstract</p> <p>Jauheiden valuvuus on kriittisessä roolissa lääketieteellisuuden suosituimpien annosmuotojen, tablettien ja kapselien, valmistuksessa. Uudelleen formulointi on kallista ja aikaa vievää, joten jauheen valumisominaisuudet ovatkin tärkeää määrittää lääkekehityksen alkuvaiheessa ennen tabletointi- ja kapselointiprosesseja. Jauheen valuvuuden tutkimiseen on useita eri menetelmiä, kuten murtokammio, aukon läpi valuminen sekä kaato- ja tärytiheys. Menetelmistä huolimatta luotettavin keino tutkia jauheiden valuvuutta on usein empiirinen. Lääkekehityksen alkuvaiheeseen olisikin hyvä saada nopeampia, luotettavampia ja halvempia jauheen valuvuuden tutkimismenetelmiä. FT4-jauhereometri on suhteellisen uusi valuvuuden karakterisointitekniikka. Tämän tutkimuksen tavoitteena onkin selvittää, onko FT4-jauhereometrin menetelmistä luodun kirjaston avulla mahdollista karakterisoida kiinteiden aineiden reologisia ominaisuuksia lääkekehityksen alkuvaiheessa. Lisäksi tavoitteena on tutkia, voidaanko FT4-jauhereometrin menetelmien avulla ennustaa massojen tabletointi- ja kapselointimenestystä. Tutkimuksesta saatua tietoa voidaan hyödyntää jatkossa muun muassa jatkuvatoimisissa prosesseissa, sillä valuvuus on merkittävässä roolissa etenkin raaka-aineiden syöttämisessä prosessiin, mikä on jatkuvatoimisten prosessien tärkein osa-alue.</p> <p>Kirjastoon valittiin 15 partikkelikooltaan ja -muodoltaan erityyppistä materiaalia. Näille materiaaleille suoritettiin viisi erilaista FT4-jauhereometrin perustestimenetelmää. Lisäksi materiaalien partikkelikoko ja -muoto, aukon läpi valuminen sekä kaato- ja tärytiheys määritettiin tukemaan jauhereometrin tuloksia. Tulosten käsittelyyn käytettiin pääkomponenttianalyysia. Tutkittavina tabletti- ja kapselimassoina hyödynnettiin erään aiemman tutkimuksen massoja, jotka oli kyseisessä tutkimuksessa tabletoitu ja kapseloitu. Nämä tabletti- ja kapselimassat sisälsivät vaihtelevan määrän kohesiivista lääkeainetta.</p> <p>FT4-jauhereometrin menetelmät antavat moninaisempaa tietoa materiaaleista ja niiden käyttäytymisestä kuin perinteiset valuvuuden testimenetelmät. Jauhereometrin parametreista paineen pudotus, kokoonpuristuvuus ja spesifinen energia erottelevat kohesiiviset ja ei-kohesiiviset materiaalit toisistaan, sillä kohesiiviset materiaalit saavat näillä parametreilla ei-kohesiivisiä materiaaleja selvästi suurempia arvoja. Lisäksi jauhereometrin murtokammiotestin koheesio erotelee pääasiassa hyvin kohesiiviset materiaalit muista materiaaleista. Valumisnopeusindeksin avulla on mahdollista erottaa materiaalit, joihin valumisnopeuden muutos erityisesti vaikuttaa. Ilmavirran vaikutuksesta fluidisoituvat materiaalit taas erottuvat aeraatiotestin avulla. Avicel PH-102:ta voisi luodussa kirjastossa (lukuun ottamatta aeraatio- ja murtokammiotesti) käyttää karkeana raja-arvona hyvin ja huonosti valuille materiaaleille. FT4-jauhereometrin stabiilisuusindeksi-, valumisnopeusindeksi-, spesifinen energia -, paineen pudotus - ja kokoonpuristuvuus-tulokset korreloivat kohesiivisen lääkeaineen suhteelliseen osuuteen seoksessa. Näitä parametreja voisikin mahdollisesti käyttää erottelemaan kohesiivisen materiaalin sisältäviä seoksia toisistaan. Lisäksi spesifinen energia, kokoonpuristuvuus, paineen pudotus, perusvaluvuusenergia, stabiilisuusindeksi ja valumisnopeusindeksi korreloivat tablettien painonvaihtelun kanssa. Näiden parametrien avulla voisikin mahdollisesti arvioida seosten tabletoitavuutta.</p> <p>Uusien materiaalien reologisten ominaisuuksien arviointiin ja ennustamiseen tarvitaan huomattavasti suurempi kirjasto. FT4-jauhereometrin avulla voi mahdollisesti ennustaa tabletti- ja kapselimassojen tabletointimenestystä. Tätä olisi mielenkiintoista tutkia laajemminkin esimerkiksi osana kirjastoa. Lisäksi olisi hyvä tutkia korreloivatko jauhereometrin tulokset jatkuvatoimiseen valmistukseen.</p>		
Avainsanat – Nyckelord – Keywords FT4-jauhereometri, materiaalikirjasto, valuvuus, reologiset ominaisuudet, jauhe		
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Farmasian tiedekunta, farmaseuttisen kemian ja teknologian osasto		
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information Ohjaajat: Satu Lakio ja Marko Saalasti		



Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty Faculty of Pharmacy		Osasto/Sektion– Department Division of Pharmaceutical Chemistry and Technology	
Tekijä/Författare – Author Janina Neuvonen			
Työn nimi / Arbetets titel – Title Characterization of solid matter flowability using FT4 Powder Rheometer in early stage of drug development			
Oppiaine /Läroämne – Subject Industrial Pharmacy			
Työn laji/Arbetets art – Level Pro Gradu		Aika/Datum – Month and year December 2018	Sivumäärä/ Sidoantal – Number of pages 100
<p>Tiivistelmä/Referat – Abstract</p> <p>Flowability of powders is in critical role when manufacturing the most popular dosage forms, tablets and capsules, of pharmaceutical industry. Re-formulation is expensive and time-consuming, so it is important to determine powder flow properties at the initial stage of drug development prior to tableting and encapsulation processes. There are many different methods, like shear cell, flow through an orifice and bulk and tapped density, to examine powder flowability. Despite the methods, the most reliable means of examining powder flowability is often empirical. In early stages of drug development, it would be good to have faster, more reliable and cheaper methods to examine powder flowability. FT4 Powder Rheometer is a relatively new flowability characterization technique. The aim of this study is to find out whether the library created using the FT4 Powder Rheometer methods makes it possible to characterize the rheological properties of solids in the early stages of drug development. In addition, the aim is to investigate whether FT4 Powder Rheometer methods can predict the success of masses in tableting and encapsulation processes. The information gained from the research can be used in the future, for example, in continuous processes, because flowability plays an important role, especially in the supply of raw materials to the process, which is the most important division of continuous processes.</p> <p>To the library were selected for particle size and shape 15 different types of material. These materials were subjected to five different FT4 Powder Rheometer basic test methods. In addition, the particle size and shape of the materials and the flow through an orifice and the bulk and tapped density were determined to support the results of the powder rheometer. The principal component analysis was used to process the results. As the tablet and capsule masses examined, the masses of a previous study were utilized. Those masses were tableted and encapsulated in that previous study. These tablet and capsule masses contain a variable amount of cohesive drug substance.</p> <p>FT4 Powder Rheometer methods provide more complex information about materials and their behaviour than conventional flowability test methods. From the powder rheometer parameters pressure drop, compressibility and specific energy distinguish the cohesive and the non-cohesive materials, because the cohesive materials with these parameters obtain clearly higher values than non-cohesive materials. Additionally, the cohesion of FT4 Powder Rheometer shear cell test mainly distinguishes highly cohesive materials from other materials. The flow rate index makes it possible to separate the materials to which the change in flow rate particularly affects. Fluidizing materials, due to the air flow, are distinguished by the aeration test. Avicel PH-102 could be used as a rough limit value for well and poorly flowing materials in the created library (excluding the aeration and shear cell test). Stability index -, flow rate index -, specific energy -, pressure drop -, and compressibility-results of the FT4 Powder Rheometer correlated to the proportional proportion of the cohesive drug in the mixture. These parameters could possibly be used to distinguish mixtures containing the cohesive material. Additionally, specific energy, compressibility, pressure drop, basic flowability energy, stability index and flow rate index correlated with the weight variation of the tablets. With these parameters one could possibly assess the tabletability of the mixtures.</p> <p>A much larger library is needed to evaluate and predict the rheological properties of new materials. FT4 Powder Rheometer can possibly be used to predict the tableting success of tablet and capsule masses. This would be interesting to look more extensively, for example as part of a library. Additionally, it would be good to investigate whether the results of powder rheometer correlate to continuous production.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords FT4 Powder Rheometer, material library, flowability, rheological properties, powder			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Faculty of Pharmacy, Division of Pharmaceutical Chemistry and Technology			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information Instructors: Satu Lakio and Marko Saalasti			

SISÄLLYSLUETTELO

1.	JOHDANTO	1
2	KESKEISET KÄSITTEET	2
3	JAUHEIDEN VALUVUUDEN MERKITYS LÄÄKETEOLLISUUDESSA	2
4	JAUHEEN VALUVUUTEEN VAIKUTTAVAT TEKIJÄT	5
4.1	Jauheen valuvuuteen vaikuttavat fysikaaliset tekijät	7
4.2	Jauheen valuvuuteen vaikuttavat ympäristötekijät.....	9
4.3	Laitteiden vaikutus jauheen valuvuuteen	9
5	KIINTEIDEN AINEIDEN VALUVUUDEN TUTKIMUSMENETELMÄT	10
5.1	Valumiskeon kulma	11
5.2	Puristuvuusindeksi ja Hausnerin vakio	12
5.3	Jauheen valuttaminen aukon läpi	13
5.4	Murtokammio.....	14
5.5	Muut menetelmät	16
6	FT4-JAUHEREOMETRI.....	18
6.1	FT4-jauhereometrin ominaisuudet	19
6.2	Jauheen esikäsittely	20
6.3	Dynaamiset ominaisuudet	20
6.4	Bulkkiominaisuudet	22
6.5	Murtokammio.....	25
6.6	Vaste ulkoisiin muuttujiin	27
6.7	FT4-jauhereometriin liittyvät parametrit.....	30
6.8	FT4-jauhereometri ja DEM-simulaatiot.....	32
6.9	FT4-jauhereometri inhalaatiojauheiden tutkimisessa.....	33
6.10	Pintamuokkauksen vaikutuksen tutkiminen FT4-jauhereometrillä.....	34
6.11	Karakterisointitutkimukset FT4-jauhereometrillä.....	36
6.12	Muut tutkimukset käyttäen FT4-jauhereometriä.....	37
7	POHDINTA KIRJALLISUUDEN PERUSTEELLA	39
8	TUTKIMUKSEN TAVOITE.....	40
9	MATERIAALIT	40
10	MENETELMÄT	42
10.1	Partikkelikoon mittaaminen	42
10.2	Partikkelimuodon määrittäminen	43
10.3	FT4-jauhereometrin testimenetelmät	44
10.4	Muut valuvuuden tutkimusmenetelmät	45

10.5	Tilastolliset menetelmät	46
11	TULOKSET	47
11.1	Kirjaston luominen FT4-jauhereometrin eri menetelmien pohjalta ja kyseisten menetelmien soveltuvuus materiaaleille	47
11.1.1	Partikkelikoko	49
11.1.2	Partikkelimuoto	51
11.1.3	Aukon läpi valuminen	54
11.1.4	Tiheys	56
11.1.5	Valuvuusenergia	58
11.1.6	Aeraatio	63
11.1.7	Permeabiliteetti	66
11.1.8	Konsolidaatio	69
11.1.9	Kokoonpuristuvuus	70
11.1.10	Murtokammio	73
11.2	Uusien materiaalien reologisten ominaisuuksien arviointi FT4-jauhereometrin menetelmien ja kirjaston pohjalta	79
11.3	FT4-jauhereometrin menetelmien ennustavuus massojen kapselointi- ja tabletointimenestyksestä	85
12	JOHTOPÄÄTÖKSET	92
	KIRJALLISUUSLUETTELO	95

LIITTEET

LIITE 1 Tutkimuksessa luotu kirjasto

LIITE 2 Tabletti- ja kapselimassoille saadut tulokset

LIITE 3 Morfologilla saadut kumulatiiviset partikkelikokojakaumat tutkituille materiaaleille

LIITE 4 Tutkimuksen pääkomponenttianalyysiin käytetty data

LYHENTEET

AE = ilmalla kyllästetty energia (aerated energy)

AIF = sisäisen kitkan kulma (angle of internal friction)

AOR = valumiskeon kulma (angle of repose)

AR = aeraatiosuhde (aeration ratio)

BFE = perusvaluvuusenergia (basic flowability energy)

CBD = esikäsitelty bulkkitiheys (conditioned bulk density)

CE = konsolidaatioenergia (consolidation energy)

CI = puristuvuusindeksi (compressibility index)

CQA = kriittinen laatukriteeri (Critical Quality Attribute)

DEM = Discrete Element Method

DFF = Drag Flow Force

DPI = kuivajauheinhalaatio (Dry Powder Inhalation)

FE_{Norm} = normalisoitu fluidisaatioenergia (Normalised fluidization energy)

FF/ffc = valuvuusindeksi

FRI = valumisnopeusindeksi (flow rate index)

FT4 = FT4-jauhereometri

GDR = gravitaatiosiirtymäreometri (gravitational displacement rheometer)

HR = Hausnerin vakio (Hausner ratio)

LDP = laserdiffraktometri

MPS = tärkeä pääjännitys (Major Principal Stress)

NBFE = normalisoitu perusvaluvuusenergia

PAT = Process Analytical Technology

PCA = pääkomponenttianalyysi

PD = paineen pudotus (pressure drop)

Rep + VFR = Stability and Variable Flow Rate

SE = spesifinen energia (specific energy)

SEM = pyyhkäisyelektronimikroskooppi

SI = stabiilisuusindeksi (stability index)

UYS = rajoittamaton murtolujuus (Unconfined yield strength)

V₀ = kaatotilavuus

V_f = tärytilavuus

1. JOHDANTO

Lääketeollisuuden suosituimpien annosmuotojen, tablettien ja kapselien, valmistuksessa jauheiden valuvuus on kriittinen tekijä ja se vaikuttaakin useisiin eri prosesseihin (Shah ym. 2008). Jauheen valuvuus voi lopulta jopa määrittää valmistuksen onnistumisen. Jauheiden valumisominaisuudet ovatkin tärkeää määrittää lääkekehityksen alkuvaiheessa ennen tabletointi- ja kapselointiprosesseja, koska uudelleen formulointi on kallista ja aikaa vievää (Dudhat ym. 2017).

Jauheen valuvuuden tutkimiseen on useita erilaisia menetelmiä, kuten murtokammio, aukon läpi valuminen sekä kaato- ja tärytiheys. Kuitenkin käytännössä valuvuuskokeet ovat usein empiirisiä, ja materiaalin valumista kokeillaankin oikeissa prosesseissa, koska valuvuuden tutkimusmenetelmät eivät kuvaa tarpeeksi hyvin valuvuutta sen ollessa monimutkainen ilmiö (Prescott ja Barnum 2001b). Lääkekehityksen alkuvaiheeseen olisikin hyvä saada nopeampia, luotettavampia ja halvempia valuvuuden tutkimusmenetelmiä.

FT4-jauhereometri (FT4) on suhteellisen uusi jauheen valuvuuden karakterisointitekniikka. FT4:n avulla on mahdollista tutkia jauheen valuvuutta jauheen ollessa liikkeessä (Freeman technology 2014-2017c). Lisäksi FT4:ää hyödyntäen voi tutkia erilaisten ulkoisten muuttujien vaikutusta jauheen valuvuuteen.

Tämän tutkimuksen tavoitteena onkin selvittää, onko FT4:n menetelmistä luodun kirjaston avulla mahdollista karakterisoida kiinteiden aineiden reologisia ominaisuuksia lääkekehityksen alkuvaiheessa. Lisäksi tavoitteena on tutkia, voiko FT4:n menetelmien avulla ennustaa massojen menestymistä tabletointi- ja kapselointiprosesseissa. Tutkimuksesta saatua tietoa voidaan hyödyntää jatkossa muun muassa jatkuvatoimisissa prosesseissa, sillä valuvuus on merkittävässä roolissa etenkin raaka-aineiden syöttämisessä prosessiin, mikä on jatkuvatoimisten prosessien tärkein osa-alue.

2 KESKEISET KÄSITTEET

Ei-kohesiiviset jauheet: Ei-kohesiivisten (tai ”vapaasti valuvien”) jauheiden partikkelien väliset voimat ovat mitättömiä (Peleg 1977).

Kohesiiviset jauheet: Kohesiivisten jauheiden partikkelien väliset interaktiot vaikuttavat merkittävästi jauheiden mekaaniseen käyttäymiseen (Peleg 1977).

Konsolidaatio: Jauheen pakkautuminen.

Reologia: Reologia tarkoittaa ”aineen deformaation ja valuvuuden tutkimista” (Barnes ym. 1989). Reologialla määritetään rasituksen (strain), stressin (stress) ja ajan välinen suhde (Chan ym. 2017). Reologiassa aineella voidaan tarkoittaa montaa eri asiaa, kuten jauheita, suspensioita, maaleja, liukuaineita ja asfalttia (Barnes ym. 1989). Aine voi siis olla nestemäisessä tai kiinteässä muodossa.

Valuminen: Bulkipartikkelien liikkumista suhteessa vieressä oleviin partikkeleihin tai säiliön seinän pintaan (Peleg 1977). Valumiseen liittyvät voimat ovat painovoima, kitka, koheesio (partikkelien välinen vetovoima) ja adheesio (partikkelin ja seinän välinen vetovoima).

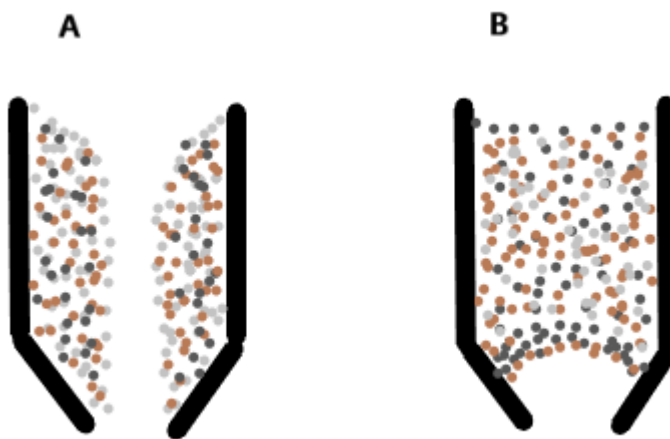
Valuvuus: Jauheiden ja rakeiden kyky valua (Ganesan ym. 2008).

3 JAUHEIDEN VALUVUUDEN MERKITYS LÄÄKETEOLLISUUDESSA

Suosituin annosmuoto lääketeollisuudessa on tabletti, joka valmistetaan puristamalla jauheista tai rakeista (Zettler ym. 2016; Dudhat ym. 2017). Lisäksi kapselit ovat yleinen annosmuoto (Phan ym. 2016). Sekä tablettien että kapselien valmistuksessa jauheiden valuvuus on kriittinen tekijä. Tabletointiprosessissa jauheen valuvuuden tulee olla riittävää syöttökengän tai pakkosyöttäjän kautta puristusmuottiin (Zettler ym. 2016). Jauhe valuu, kun leikkausvoima (shear force) ylittää jauhepedin leikkauslujuuden (shear strength) (Lindberg ym. 2004). Leikkausvoima kuvaa voimaa, joka tarvitaan saamaan jauhe valumaan. Jauheen leikkauslujuus taas kuvaa jauheen kykyä vastustaa valumista.

Jauheiden valuvuutta voidaan parantaa rakeistuksella tai vaihtamalla laitteen osan, kuten syöttösuppilon, muotoa tai materiaalia (Prescott ja Barnum 2001b).

Erityisen haastavaa lääketeollisuudessa on saada jauhe valumaan tasaisesti syöttösuppilosta (Faqih ym. 2006). Syöttösuppiloon liittyviä jauheen valumisongelmia ovat ”rat holing” ja siltamuodostus (bridging) (Kuva 1) (Zettler ym. 2016). Ensin mainitussa jauhe valuu syöttösuppilossa virheellisesti vain keskeltä, eikä sivuilta ollenkaan. Jälkimmäisessä ongelmassa jauhe sitoutuu itseensä muodostaen syöttösuppilossa esteen, joka estää jauhetta valumasta. Jauheen huono valuminen syöttösuppilosta voi aiheuttaa suurta vaihtelua tablettien ja kapselien painoon, murtolujuuteen, annosvaihteluun, hajoamisaikoihin sekä liukenemisnopeuksiin muottien ja kapseleiden täyttyessä tilavuuden perusteella (Shah ym. 2008; Sun 2010). Myös tablettien kansimuodostus (capping) - ja laminaatio-ongelmia voi ilmetä jauheen valuvuuden ollessa huono (Prescott ja Barnum 2001b). Jauheen valuvuuden ymmärtämisellä on myös suuri merkitys erottumisongelmien selvittämisessä (Prescott ja Barnum 2001a). Jauheiden liian nopea valuvuus voi myös aiheuttaa ongelmia, kuten tulvimista ja tablettien painojen vaihtelemista.



Kuva 1. Syöttösuppiloon liittyviä jauheen valumisongelmia ovat ”rat holing” (a) ja siltamuodostus (b).

Jauheiden valuminen vaikuttaa myös sekoitus-, pakkaus- ja kuljetusprosesseissa (Shah ym. 2008) (Taulukko 1). Jokaiseen prosessiin voidaan käyttää erityyppisiä laitteita, jotka voivat vaikuttaa jauheen valuvuuteen hyvin eri tavoin (Prescott ja Barnum 2001b). Esimerkiksi tabletointikoneissa on eroja muun muassa nopeuden, syöttökengän tai pakkosyöttäjän, korkeuksien ja muotojen suhteen. Nämä tabletointikoneiden erot voivat aiheuttaa jauheen erilaisen valuvuuden eri koneiden välillä. Jauheiden valuvuus vaikuttaa myös valmistustehokkuuteen, koska se määrittää mitä säiliöitä voidaan käyttää ja tarvitaanko manuaalista kaatamista. Lisäksi jauheiden valuvuus määrittää, kuinka paljon tuotetta mahdollisesti hylätään prosessin alussa tai lopussa, sekä hyväksyttävät prosessointinopeudet, kuten sekoitusajat ja puristusnopeudet. Jauheiden valuvuus onkin tärkeää määrittää prosessille sopivaksi (Prescott ja Barnum 2001a).

Lisäksi jauheiden valuvuudella on vaikutusta formulaation apuaineiden valintaan ja siihen, käytetäänkö valmistukseen suorapuristusta vai rakeistusta (Prescott ja Barnum 2001a). On hyvä huomata, että vaikka jauheen valuvuus on ollut hyvä laboratoriomittakaavassa, voi scale up -vaiheessa tulla ongelmia jauheen valuvuuden suhteen (Sun 2010). Jauheen valuvuus voi lopulta jopa määrittää tuotteen onnistumisen. Jauheiden valumisominaisuudet ovatkin tärkeää määrittää lääkekehityksen alkuvaiheessa ennen tabletointi- ja kapselointiprosesseja, koska uudelleen formulointi on kallista ja aikaa vievää (Dudhat ym. 2017).

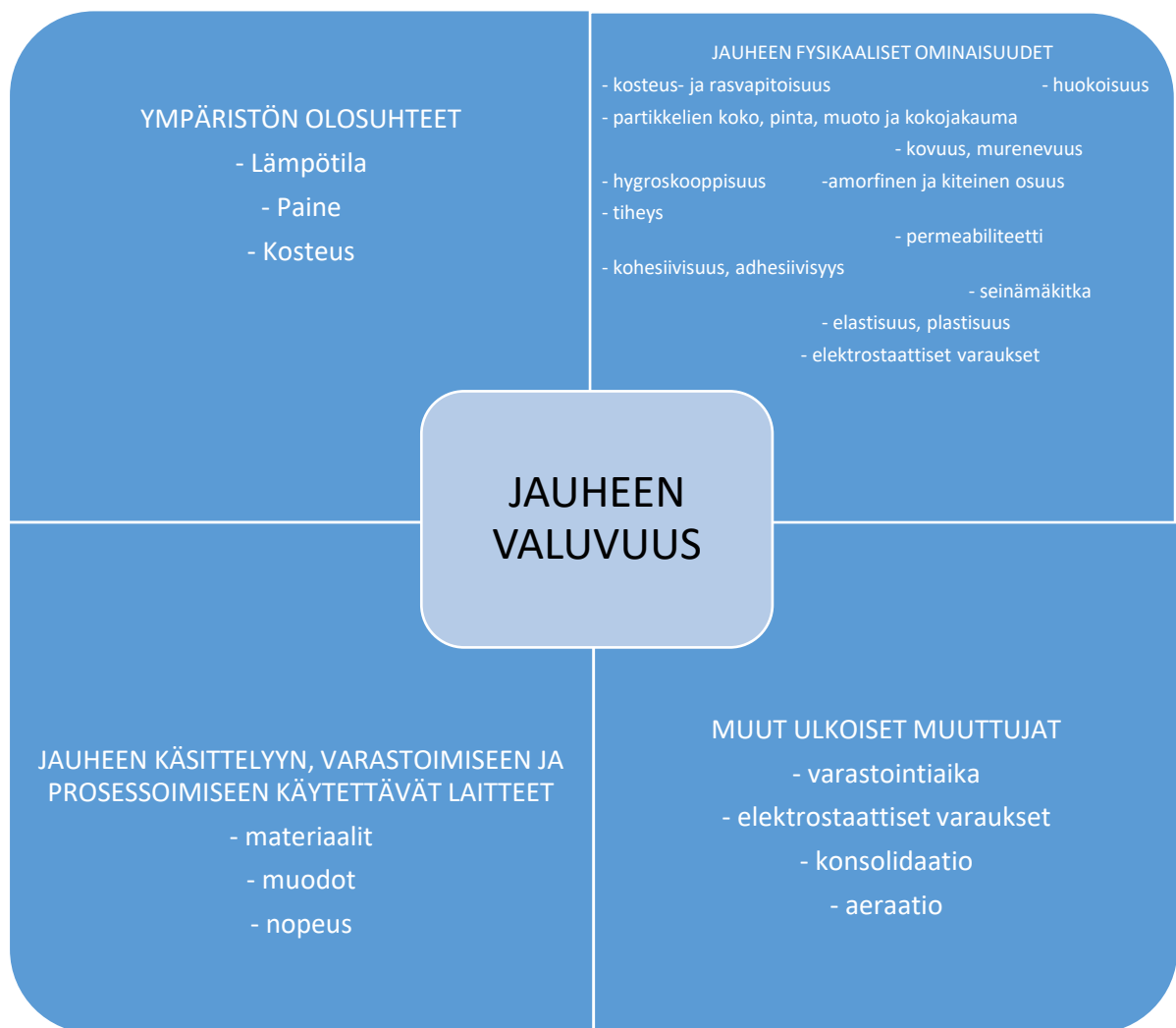
Taulukko 1. Lääketeollisuuden prosesseja, joihin materiaalin valuvuus vaikuttaa (Prescott ja Barnum 2001a,b).

PROSESSI	SELITYS
Jauheen siirtäminen laitteen läpi	Jauheen tulee valua tasaisesti ulos sekoittajasta, säiliöstä, rummun syöttösuppilosta, Y-haarasta/kourusta, syöttösuppilosta tai pölyn kerääjästä.
Jauheen varastointi	Valuvuus voi aiheuttaa jauheen paakkuuntumista pullossa, rummussa, säiliössä tai pussissa varastoinnin ja kuljetuksen aikana. Tietyn mittaisen varastoinnin ja tiettyjen olosuhteiden jälkeen jauhe ei välttämättä kykene enää valumaan ilman apua.
Pienen määrän jauhetta erottaminen bulkkimassasta	Tabletoitaessa ja kapseloitaessa jauheen tulee valua tasaisesti annosten yhdenmukaisuuden takaamiseksi. Erityisesti nopeissa prosesseissa jauheen tasainen valuvuus on välttämätöntä.
Sekoitusprosessit	Jauheseoksen tasaisuus riippuu sekä käytetyn sekoittimen tyypistä että jauheen valumiskäyttäytymisestä sekoituksen aikana.
Puristusprosessit	Jauheen valuvuudella on vaikutusta esimerkiksi tabletointiin ja kuivarakeistukseen. Jauheen tulee valua pieneen muottiin tasaisesti, jotta tableteista tulee yhdenmukaisia painoltaan.
Fluidisaatio	Fluidisaatiota voidaan käyttää avustamaan jauheen valuvuutta tai leijupetiprosessoinnissa. Ilman kyky erottaa partikkelit toisistaan riippuu jauheen valumisominaisuuksista.
Fysikaaliset testimenetelmät	Vertaillaan kahta eri jauhetta muun muassa niiden valuvuuden suhteen.

4 JAUHEEN VALUVUUTEEN VAIKUTTAVAT TEKIJÄT

Jauhe koostuu pienistä kiinteistä partikkeleista, joiden välissä on ilmaa. Jauheen valuvuus on moniulotteista (Prescott ja Barnum 2001a). Jauheen valuvuuteen vaikuttavat jauheen fysikaaliset ominaisuudet, ympäristön olosuhteet sekä jauheen käsittelyyn, varastoimiseen ja prosessoimiseen käytettävät laitteet (Kuva 2). Valuvuus ei siis ole jauheen luontainen ominaisuus. Moniulotteisuuden takia ei ole yhtä testiä, jonka avulla voisi täysin määrittää jauheen tai rakeiden valuvuuden (Ganesan ym. 2008).

Jauheseoksen komponentteja ei voi tutkia yksitellen tehden seoksen valuvuudesta johtopäätöksiä, koska seos kokonaisuutena voi muuttaa yksittäisten materiaalien ominaisuuksia paljonkin (Prescott ja Barnum 2001b). Esimerkkinä tästä on kolloidinen piioksidi, jota yksinään on vaikea käsitellä huonojen valumisominaisuuksien vuoksi. Kun sitä kuitenkin lisätään pieniä määriä muihin jauheisiin, se toimii seoksessa liukuaineena parantaen seoksen valuvuutta.

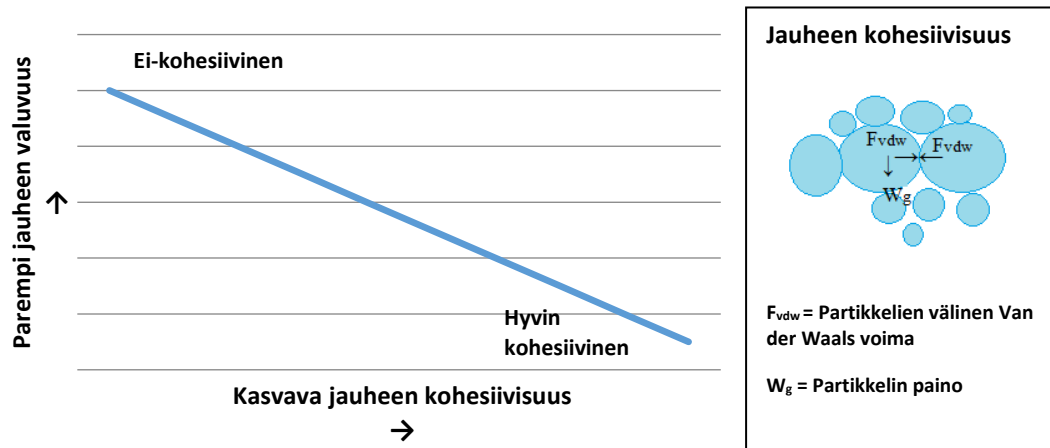


Kuva 2. Jauheen valuvuuteen vaikuttavat jauheen fysikaaliset ominaisuudet, ulkoiset muuttujat, ympäristön olosuhteet sekä jauheen käsittelyyn, varastointiin ja prosessoimiseen käytettävät laitteet ja niiden ominaisuudet (Prescott ja Barnum 2001a; Lindberg ym. 2004; Ganesan ym. 2008; Freeman Technology 2014-2017g).

4.1 Jauheen valuvuuteen vaikuttavat fysikaaliset tekijät

Jauheen fysikaalisia ominaisuuksia, jotka vaikuttavat jauheen valuvuuteen, ovat kosteus- ja rasvapitoisuus, partikkelien koko, pinta, muoto ja kokojakauma, tiheys, permeabiliteetti sekä kohesiivisyys (Peleg 1977; Prescott ja Barnum 2001a; Lindberg ym. 2004; Ganesan ym. 2008). Jauheiden valuvuuteen vaikuttavia tiettyjä jauheen bulkkiominaisuuksia, jotka on mahdollista mitata, kutsutaan valumisominaisuuksiksi (Prescott ja Barnum 2001a). Nämä ominaisuudet sisältävät muun muassa tiheyden (puristuvuus), kohesiivisyysvahvuuden ja seinämäkitkan. Valumisominaisuuksia ei ole mahdollista muuttaa ilman kemiallista tai fysikaalista muutosta (Prescott ja Barnum 2001b).

Jauheen partikkelien välillä on vetovoimia. Nämä kohesiiviset voimat johtuvat pääasiassa Van der Waalsin vetovoimista (Kuva 3). Jauheen kohesiivisyys vaikuttaa jauheen valuvuuteen saattaen vaikeuttaa sitä (Shah ym. 2008). Kohtuullinen jauheen kohesiivisyys voi kuitenkin olla edullista esimerkiksi täyttöoperaatioiden aikana, jotta hyvin hienojakoiset jauheet eivät valuisi ulos kapselistä tai muotista staattisista varauksista johtuen. Jauheen kohesiivisyysvahvuus on käytetyn konsolidaatiopaineen funktio (Prescott ja Barnum 2001a). Kohesiivisillä jauheilla partikkelien väliset voimat ovat partikkeleihin vaikuttavaa painovoimaa suurempia. Tästä johtuen kohesiiviset jauheet muodostavat helposti agglomeraatteja ja partikkelien väliin jää ilmaa. Kyseiset jauheet kokoonpuristuvatkin helposti esim. varastoinnin aikana ilman poistuessa puristuksen seurauksena partikkelien välistä. Ei-kohesiivisten jauheiden partikkeleihin vaikuttaa enemmän painovoima ja partikkelien väliset voimat ovat taas mitättömiä. Tästä johtuen ei-kohesiiviset jauheet pakkautuvat tehokkaasti, eikä partikkelien väliin jää ilmaa. Ei-kohesiiviset jauheet myös valuvat yleisesti kohesiivisiä jauheita paremmin, koska painovoiman vaikutus on niihin suurempi kuin partikkelien väliset voimat.



Kuva 3. Jauheen valuvuuden riippuvuus jauheen kohesiivisuudesta sekä jauheen kohesiivisuuteen vaikuttavat tekijät (mukaillen Capece ym. 2016).

Sisäinen kitka syntyy kiinteiden partikkelien valuessa toisiaan vasten (Prescott ja Barnum 2001a). Se on tärkeä ominaisuus karakterisoitaessa jauheen valumisominaisuuksia. Epäsäännöllisen muotoiset ja pinnaltaan karheat partikkelit saavat aikaan suuremman kitkan kuin sileät ja pyöreät partikkelit. Epämuodostuneilla ja karheilla partikkeleilla on suurempi pinta-tilavuussuhde kuin sileillä ja pyöreillä partikkeleilla, mistä johtuen niillä on enemmän partikkelien välisiä mekaanisia ja van der Waals interaktioita (Kaerger ym. 2004). Partikkelien väliset interaktiot estävät jauhetta valumasta. Myös partikkelikoon pienentyessä partikkelien pinta-ala kasvaa ja partikkelien väliset interaktiot lisääntyvät. Seinämäkitka syntyy partikkelien liukuessa pintaa pitkin (Prescott ja Barnum 2001a). Seinämäkitkan suurentuessa syöttösuppilon tai kourun seinämien tulee olla jyrkempiä, jotta jauhe valuu niitä pitkin. Kitka on normaalisti sitä suurempi mitä karheampi seinämän pinta on. Näin ei kuitenkaan kaikenkokoisten partikkelien kanssa ole (Hastie ja Halford 2016).

Jauheen permeabiliteetti tarkoittaa jauheen kykyä sallia ilman kulkea sen lävitse (Prescott ja Barnum 2001a). Permeabiliteetti vaikuttaa jauheen valumisnopeuteen, sillä hienojen jauheiden pedin sisälle jäävät tyhjiöt voivat rajoittaa jauheen valumisnopeutta. Permeabiliteettiarvoja voidaan käyttää hyödyksi, kun lasketaan hienon jauheen asettumista tai ilman poistumista laitteen sisällä. Lisäksi permeabiliteettiarvojen avulla voidaan suunnitella tehokas kuivaus- tai huuhtelusysteemi.

4.2 Jauheen valuvuuteen vaikuttavat ympäristötekijät

Jauheen valuvuuteen vaikuttavat seuraavat ympäristön olosuhteet: kosteus, lämpötila ja paine (Ganesan ym. 2008). Lumay ym. (2016) osoittivat, että ilman kosteus vaikuttaa merkittävästi laktoosijauheiden valuvuuteen. Tutkijat huomasivat, että liian alhainen ilmankosteus indusoi kohesiivisiä voimia partikkelien välillä. Samoin myös liian korkea ilmankosteus indusoi jauheen kohesiivisuutta kondensaation seurauksena. Suhteellisen ilmankosteuden ollessa 30 ja 50 prosentin välillä laktoosijauheiden valuvuus on optimaalisinta. Teunou ja Fitzpatrick (1999) osoittivat kosteuden lisäksi lämpötilan vaikutuksen ruokajauheiden valuvuuteen. Vaikutus valuvuuteen oli riippuvainen jauheesta. Tutkijat kuitenkin muistuttavat, että olosuhteille altistusaika ja jauhepedin dimensiot vaikuttavat myös tuloksiin.

Jauheen konsolidaatio ja kyllästyminen ilmalla valmistuksen, kuljetuksen ja varastoinnin aikana voivat vaikuttaa sen valuvuuteen (Phan ym. 2016). Jauheen konsolidaatio voi johtaa aiemmin mainittujen siltamuodostus- tai ”rat hole” -ongelmien ilmaantumiseen (Prescott ja Barnum 2001a). Ilmalla kyllästyminen saattaa taas muuttaa jauheiden valumisominaisuuksia rajustikin (Freeman ym. 2009).

Jauheen valuvuutta voidaan parantaa lisäämällä liukuainetta jauhemassaan (Majerová ym. 2016). Myös rakeistaminen parantaa jauheiden valuvuutta, sillä rakeistuksen seurauksena jauheen kohesiivisyys vähenee partikkelien koon kasvaessa ja mahdollisesti myös säännöllistyessä (Aslani ja Fattahi 2013). Lisäksi partikkelien päällystysten on todettu parantavan jauheen valuvuutta (Jallo ym. 2012). Jauheen valuvuuteen voi myös vaikuttaa ympäristön olosuhteita muuttamalla.

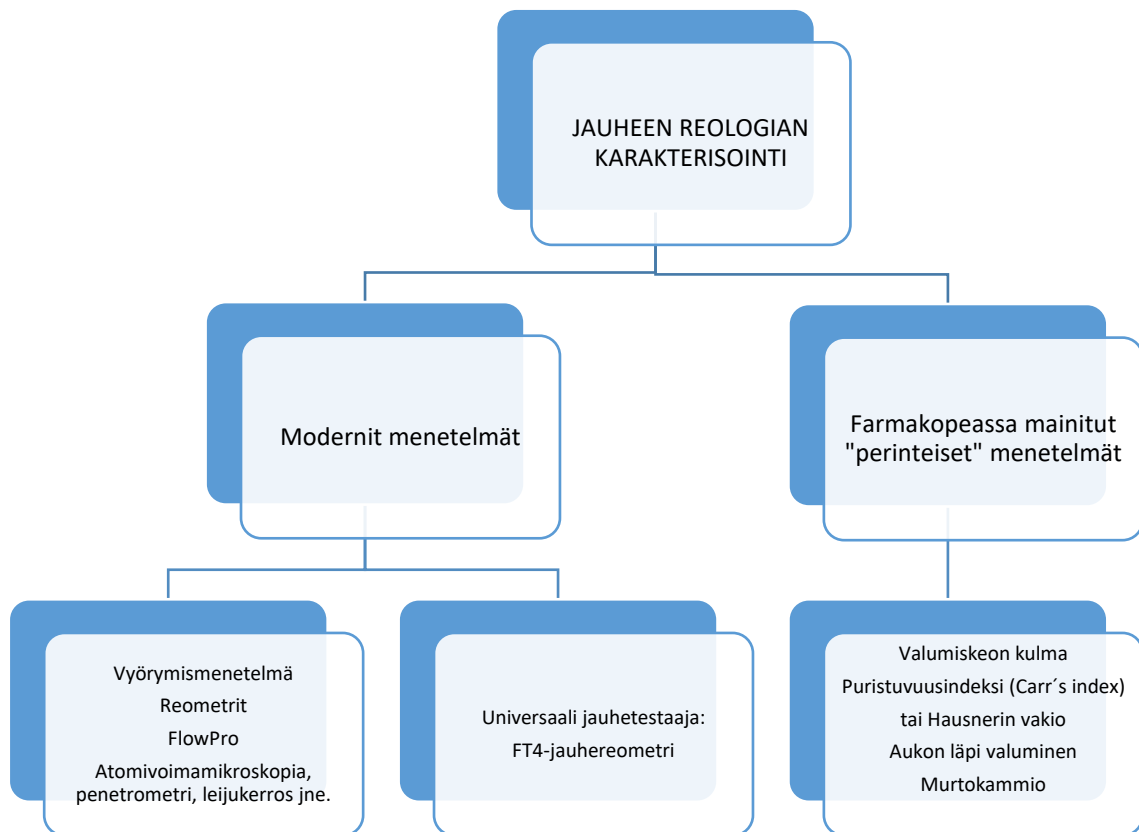
4.3 Laitteiden vaikutus jauheen valuvuuteen

Jauheen käsittelyyn, varastointiin ja prosessoimiseen käytettävien laitteiden materiaalit ja muodot vaikuttavat jauheen valuvuuteen (Prescott ja Barnum 2001a). Laitteen sisälläkin voi ilmetä eroja jauheen valuvuudessa laitteen eri materiaaleista ja muodoista sekä pinnan karheusasteesta johtuen. Erityisesti prosessilaitteiden syöttösuppilolla on vaikutusta jauheen valuvuuteen. Sama jauhe voi valua eri

materiaalista valmistetuissa syöttösuppiloissa hyvin eri tavalla eriasteisesta seinämäkitkasta johtuen (Prescott ja Barnum 2001a). Materiaalin lisäksi myös syöttösuppilon aukon halkaisijalla ja korkeudella on vaikutusta jauheen valuvuuteen (Zatloukal ja Šklubalová 2011). Jauheen valuvuutta voidaankin muuttaa laitemuutoksien avulla (Prescott ja Barnum 2001b). Ottaen huomioon ympäristötekijät, jotka vaikuttavat jauheen valuvuuteen, jauheen valumisen tarkempi määritelmä olisikin ”jauheen kyky valua halutulla tavalla laitteen tietyssä osassa” (Prescott ja Barnum 2001a).

5 KIINTEIDEN AINEIDEN VALUVUUDEN TUTKIMUSMENETELMÄT

Euroopan farmakopea (2017) mainitsee neljä yleisesti käytettyä menetelmää karakterisoimaan jauheen valuvuutta: valumiskeon kulma (angle of repose, AOR), puristuvuusindeksi (compressibility index, CI) tai Hausnerin vakio (Hausner ratio, HR), aukon läpi valuminen (flow through an orifice) ja murtokammio (shear cell). Euroopan farmakopea suosittelee valuvuuden testimetodologian standardoimista, koska tällä hetkellä ei ole olemassa yhtä ja yksinkertaista testimenetelmää karakterisoimaan jauheen valuvuutta riittävällä tasolla. Jokaisen käytetyn testin tulee olla käytännöllinen, hyödyllinen, toistettava, herkkä ja merkityksellisiä tuloksia antava. Euroopan farmakopean mainitseminen menetelmien lisäksi on myös useita muita menetelmiä, joilla voi määrittää jauheen valuvuutta (Kuva 4). Menetelmistä huolimatta usein luotettavin keino tutkia jauheiden valuvuutta on empiirinen (Prescott ja Barnum 2001b). Toisin sanoen jauheiden valuvuutta tarkastellaan oikeissa prosesseissa, mikä saattaa olla kallista, epäkäytännöllistä ja jopa mahdotonta.

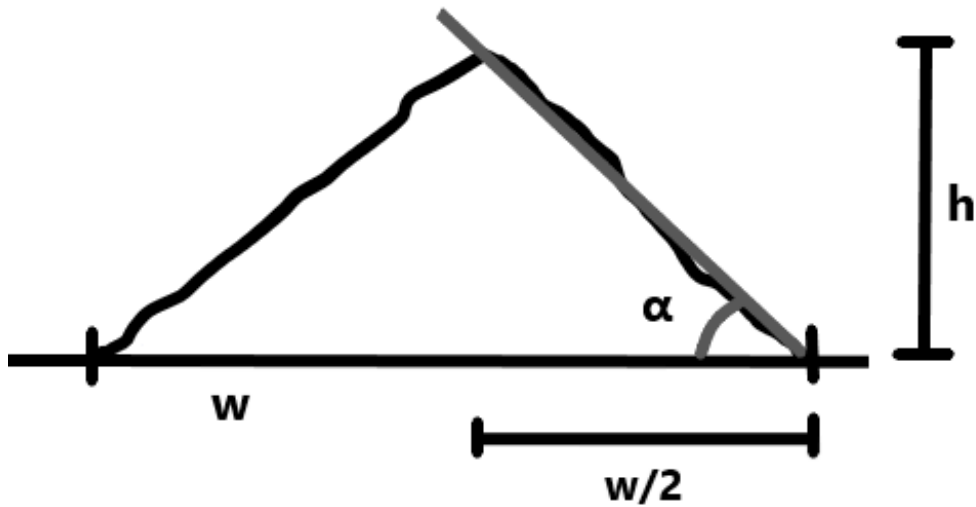


Kuva 4. Jauheen reologian tutkimusmenetelmät jaettuna ”perinteisiin” ja moderneihin.

5.1 Valumiskeon kulma

Valumiskeon kulma on ominaisuus, joka liittyy partikkelien väliseen kitkaan tai liikkumisen vastustukseen (USP 2017). Valumiskeon kulma on vakio kolmiulotteinen kulma suhteessa vaakasuoraan pohjaan (Ph. Eur. 2017) (Kuva 5). Kartiomainen materiaalikasa, johon kulma muodostuu, voidaan muodostaa useammalla eri menetelmällä. Valumiskeon kulmalla saatujen tulosten raportoidaan olevan hyvin riippuvaisia käytetystä metodista. Valumiskeon kulma yhdistää sekä dynaamisia että staattisia elementtejä (Krantz ym. 2009). Jauhe on harvoin kelvollinen valmistusprosesseihin, jos materiaalikasaan muodostuu yli 50 asteen kulma (Taulukko 2). Valumiskeon kulman voi laskea seuraavan kaavan avulla (Ph. Eur. 2017):

$$\tan \alpha = \frac{\text{korkeus}}{0,5 \times \text{pohja}} \quad (1)$$



Kuva 5. Valumiskeon kulma on kolmiulotteinen kulma suhteessa vaakasuoraan pohjaan.

5.2 Puristuvuusindeksi ja Hausnerin vakio

Jauheen kaatotiheys on jauhenäytteen täryttämätön tiheys, johon sisältyy myös partikkelien väliset tyhjiöt (Ph. Eur. 2017). Tärytiheys on jauhenäytteen tiheys, joka on saatu täryttämällä jauheen bulkinäytettä sisältävää astiaa. Jauheen pakkautumistilalla ja jauhepedin sisältämällä tyhjillä tiloilla on merkittävä vaikutus jauheen valumisominaisuuksiin (Leturia ym. 2014).

Puristuvuusindeksi (toisin sanoen Carr'in indeksi) ja Hausnerin vakio ovat yksinkertaisia, nopeita ja suosittuja menetelmiä jauheen valuvuuden määrittämiseksi (Leturia ym. 2014; Ph. Eur. 2017). Ne ovat myös hyödyllisiä määritettäessä rakeisen materiaalin kohesiivisuutta, koska kohesiivisen materiaalin rakenne yleensä romahtaa täryttelyn seurauksena. Ei-kohesiiviseen ja vapaasti valuvaan materiaaliin täryttely ei juurikaan vaikuta. Puristuvuusindeksi ja Hausnerin vakio määritetään mittaamalla jauheen kaatotilavuus (V_0) ja lopullinen tärytelty tilavuus (V_f) (Ph. Eur. 2017). Puristuvuusindeksin ja Hausnerin vakion laskukaavat ovat seuraavat:

$$\text{Puristuvuusindeksi} = 100 \times \frac{V_0 - V_f}{V_0} \quad (2)$$

$$\text{Hausnerin vakio} = \frac{V_0}{V_f} \quad (3)$$

Puristuvuusindeksin ja Hausnerin vakion voi laskea myös kaato- ja tärytiheyden avulla (Ph. Eur. 2017). Puristuvuusindeksin ja Hausnerin vakion tulokset ovat riippuvaisia käytetystä menetelmästä, koska puristuvuusindeksi ja Hausnerin vakio eivät ole jauheen luontaisia ominaisuuksia. Tuloksiin voi vaikuttaa muun muassa käytetyn mittalasin halkaisija, jauheen täryttelyjen määrä, käytetyn materiaalin massa ja näytteen pyöriminen täryttelyn aikana.

Taulukko 2. Puristuvuusindeksin, Hausnerin vakion ja valumiskeon kulman tulosten suhde jauheen valumisluonteeseen (Ph. Eur. 2017).

Valumisluonne	Puristuvuusindeksi (prosenttia)	Hausnerin vakio	Lepokulma (asteet)
Erinomainen	1-10	1,00-1,11	25-30
Hyvä	11-15	1,12-1,18	31-35
Kohtalainen	16-20	1,19-1,25	36-40
Välttävä	21-25	1,26-1,34	41-45
Huono	26-31	1,35-1,45	46-55
Hyvin huono	32-37	1,46-1,59	56-65
Erittäin huono	> 38	> 1,60	> 66

5.3 Jauheen valuttaminen aukon läpi

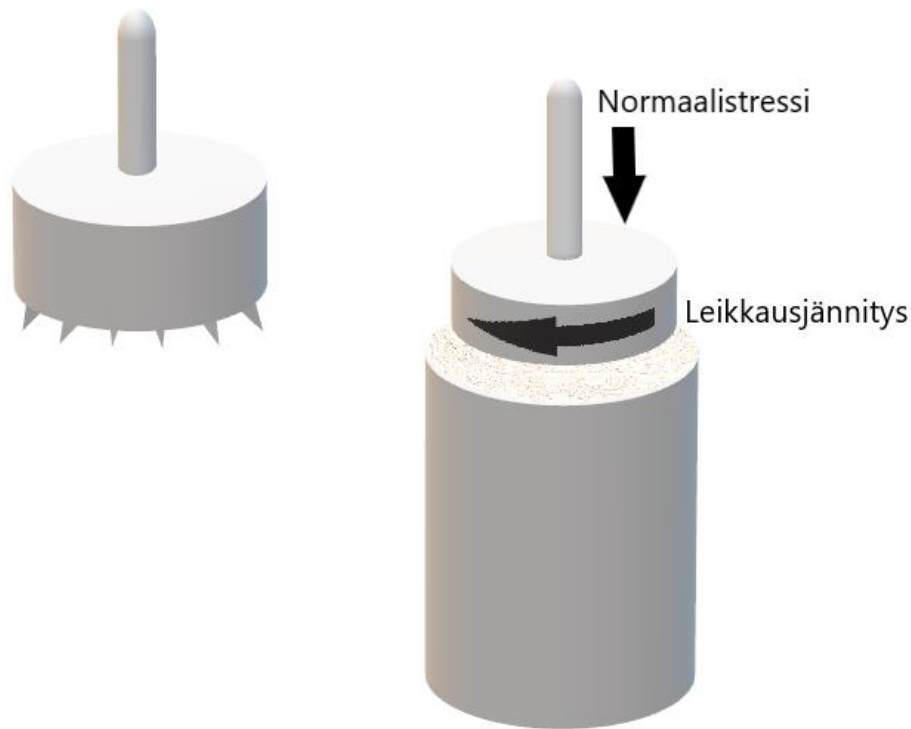
Valuttamalla jauhetta aukon läpi voidaan määrittää jauheen valuvuuden yhtäjaksoisuutta (Ph. Eur. 2017). Tämä on hyödyllistä, koska sysäyksellistä valumista on havaittu jopa vapaasti valuvilla materiaaleilla. Valuttamalla jauhetta aukon läpi voidaan myös määrittää muutoksia jauheen valumisnopeudessa astian tyhjentyessä. Tätä menetelmää voi kuitenkin käyttää vain materiaaleille, jotka valuvat edes kohtalaisesti. Kohesiivisille materiaaleille menetelmä ei sovellu, koska kyseiset materiaalit eivät valu suppilosta ulos. Täten niille ei saada menetelmän avulla tulosta.

Jauheen valuttaminen aukon läpi suoritetaan valuttamalla jauhetta astiasta, kuten sylinteristä, suppilosta tai syöttösuppilosta, ja mittaamalla astiasta valuneen jauheen

massa aikaa kohden (Ph. Eur. 2017). Mittaus voidaan suorittaa erillisinä vaiheina tai jatkuvana. Tämänkin testin mittaustuloksiin vaikuttaa käytetty menetelmä.

5.4 Murtokammio

Murtokammio menetelmässä (shear cell) määritetään voima, joka tarvitaan saamaan jauhe valumaan (Faqih ym. 2006). Murtokammio menetelmässä yhtä jauhekerrosta hierretään toista vasten (Freeman Technology 2014-2017d) (Kuva 6). Menetelmästä on mahdollisuus saada selville muun muassa murtumispisteet (yield loci), sisäisen kitkan kulma (the angle of internal friction, AIF), rajoittamaton murtolujuus (the unconfined yield strength) ja vetolujuus (the tensile strength) (Ph. Eur. 2017). Murtokammio menetelmissä kokeellisten parametrien hallinta on tarkempaa, joten niiden avulla voidaan määrittää ympäristön olosuhteiden, kuten syöttösuppilon ja säiliön parametrien, vaikutusta jauheiden valuvuuteen. Murtokammioita käytetään yleisesti tutkittaessa jauheen valuvuutta jauheen purkautumisen (powder discharge) sisältäviä prosesseja varten (Leturia ym. 2014). Edellä mainittuihin menetelmiin nähden murtokammio menetelmät vaativat yleensä enemmän aikaa ja resursseja.



Kuva 6. FT4-jauhereometrin murtokammio perustuu samaan ideaan kuin muutkin murtokammio menetelmät eli yhtä jauhekerrosta hierretään toista vasten (mukaillen Freeman technology 2014-2017d). Vasemmalla on havainnollistava kuva FT4-jauhereometrin murtokammio menetelmän lavasta.

Murtokammioita on useita erilaisia. Usein käytettyjä murtokammioita ovat Jenike, Schulze Ring Shear Tester, rengasmaisen murtokammio ja yksiakselinen murtokammio (Léonard ja Abatzoglou 2010; Kuentz ja Schirg 2013; Salehi ym. 2017). Ennen varsinaista mittausta näyte esimurretaan (pre-shear) (Leturia ym. 2014). Murtokammioissa määritetään murtumiseen ja valumisen alkamiseen tarvittava leikkausjännitys (τ). Murtumispiste saadaan viidestä peräkkäisestä esimurto/murtomittauksesta vähenevillä normaalilatauksilla (σ). Kun σ (kPa) kasvaa, valumisen alkamiseen vaadittava τ (kPa) kasvaa (Phan ym. 2016). Jeniken teorian mukaan jauheen valuvuutta voidaan karakterisoida valuvuusindeksin avulla (Taulukko 3):

$$ff_c = \frac{\sigma_1}{\sigma_c}, \quad (4)$$

jossa σ_1 on tärkeä pääjännitys (major principal stress) ja σ_c on rajoittamaton murtolujuus. Rajoittamaton murtolujuus voidaan ilmaista koheesion ja sisäinen kitkan kulman funktiona (Wang ym. 2016):

$$\sigma_c = \tau_1 * 2 * \tan\left(45 + \frac{\varphi}{2}\right) \quad (5)$$

Tärkeä pääjännitys voidaan laskea koheesiosta, sisäisen kitkan kulmasta ja esimurtopisteen koordinaatista (σ_p , τ_p) (Wang ym. 2016):

$$\sigma_1 = (1 + \sin \varphi) \left(\frac{A - \sqrt{A^2 \sin^2 \varphi - \tau_p^2 \cos^2 \varphi}}{\cos^2 \varphi} \right) - \frac{\tau_1}{\tan \varphi}, \quad (6)$$

jossa $A = \sigma_p + \frac{\tau_1}{\tan \varphi}$.

Taulukko 3. Valuvuusindeksin luokittelu (Leturia ym. 2014).

Valuvuusindeksi (ffc)	Valumiskäyttäytyminen
ffc < 1	Ei valu
1 < ffc < 2	Hyvin kohesiivinen
2 < ffc < 4	Kohesiivinen
4 < ffc < 10	Helposti valuva
10 < ffc	Vapaasti valuva

5.5 Muut menetelmät

Farmakopean lisäksi kirjallisuudesta löytyy useita muita menetelmiä jauheiden valuvuuden määrittämiseksi. Jauheiden valuvuutta on esimerkiksi tutkittu perustuen jauheen vyörymiskäyttäytymiseen. Jauheen vyörymiskäyttäytyminen määritetään pyörivän rummun avulla mitaten vyörymisten väliset ajat (Thalberg ym. 2004). AeroFlow on esimerkki kaupallisesta laitteesta, joka on suunniteltu määrittämään jauheiden valuvuutta niiden vyörymiskäyttäytymisen perusteella. Hancock työryhmineen (2004) määritti jauheen valuvuuden käyttäen AeroFlow-instrumenttia. Myös Faqih työryhmineen (2006) arvioi kohesiivisten jauheiden valuvuutta eräänlaisen

pyörivän rummun avulla (gravitational displacement rheometer, GDR). Molemmissa edellä mainituissa tutkimuksissa jauheet olivat rajoittamattomissa olosuhteissa.

Sähkökapasitanssitomografian on myös todettu olevan lupaava keino mallintamaan jauheiden monimutkaista valuvuutta (Dyakowski ym. 1999). Sähkökapasitanssitomografia voi tuottaa yli 100 kuvaa sekunnissa prosessilaitteen säiliössä tai putkistossa. Lisäksi jauheiden valuvuutta on arvioitu käyttäen apuna atomivoimamikroskooppia (Weth ym. 2001). Atomivoimamikroskoopilla mitattiin partikkeleja puoleensavetävät voimat, jotka korreloitiin jauheen valuvuuden kanssa. Zatloukal ja Šklubalová (2008) arvioivat jauheiden valuvuutta käyttäen penetrometria, jonka pallo tunkeutuu (indentation by a sphere) jauhenäytteeseen mitaten muutamia erilaisia tunkeutumiseen liittyviä ominaisuuksia. Nämä ominaisuudet ja jauheen kaatotiheys korreloitiin massan valumisnopeuteen ja/tai tilavuuden valumisnopeuteen valuvuuden määrittämiseksi. Penetrometriä suositellaan ei-kohesiivisten ja ei-konsolidoitujen jauheapuaineiden valumisominaisuuksien vertailuun.

FlowPro on suhteellisen uusi materiaalien valumisen määrittämistekniikka (Sandler ym. 2010). Se mittaa jauheen massan, joka valuu syöttösuppilon läpi pystysuuntaisten värähtelyjen avustamana. Nämä värähtelyt rikkovat kohesiiviset voimat. FlowPro:n on havaittu kykenevän erottelemaan pienet erot kohesiivisten jauheiden valumisominaisuuksissa. Räsänen työryhmineen (2003) ennusti jauheiden valuvuutta miniatyrisoidulla leijukerroskuivaimella. Käytännössä jauheen fluidisaatioon vaikuttavat samat rakenteelliset ja partikkelien väliset voimat, jotka vaikuttavat jauheiden valuvuuteen (Leturia ym. 2014).

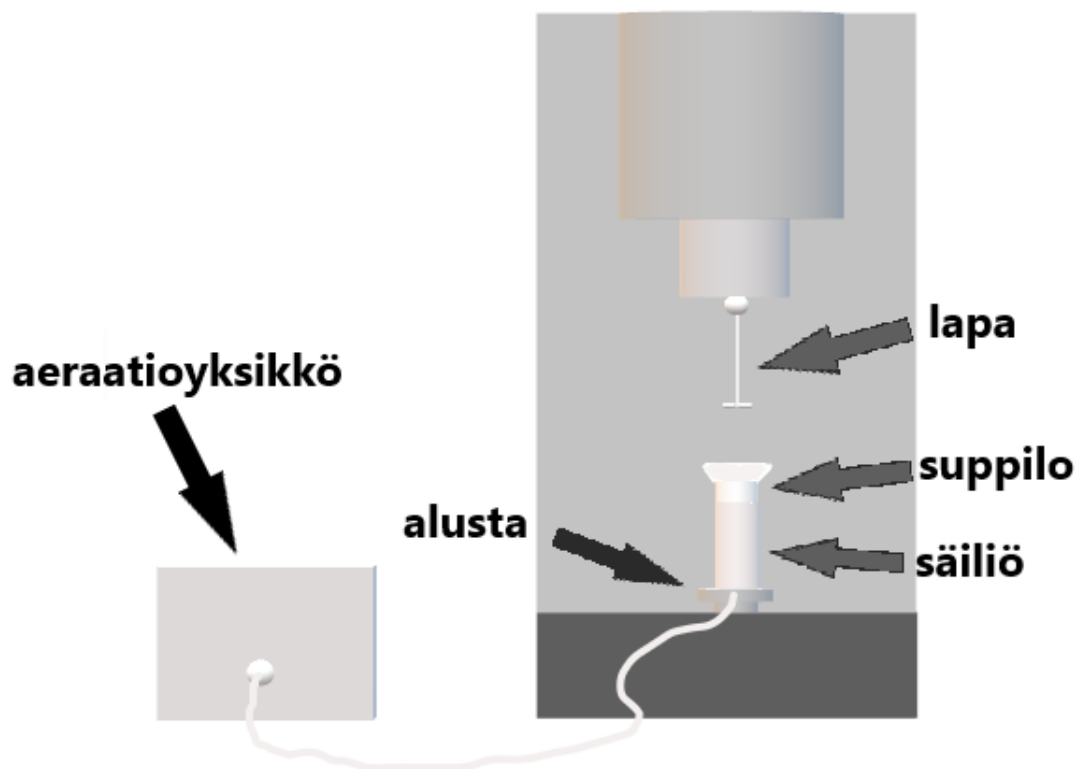
Reometrit ovat suhteellisen uusi tekniikka jauheiden valuvuuden määrittämiseksi ja niillä on useita erilaisia ominaisuuksia (Shah ym. 2008). Reometrit ovat hyvin automatisoituja ja ne voivat antaa nopeita, toistettavia sekä herkkiä mittaustuloksia (Freeman 2007). Reometrejä on saatavilla useampia erilaisia kaupallisesti, esimerkiksi Freeman Technologyltä, TA Instrumentsilta ja Brookfieldiltä.

Lindberg ym. (2004) osoittivat, että Hausnerin vakioista, vyörymistestistä, jauhereometristä sekä Jenike- ja yksiakselisesta murtokammioista saadut tulokset heijastelivat jauheiden valuvuutta tabletointi- ja sekoittimen tyhjentämisprosesseissa.

Kaikki kyseiset testit antoivat myös samansuuntaisia tuloksia käytetyille jauheseoksille ja sijoittivat ne samaan järjestykseen huonoimmin valuvasta parhaiten valuvaan.

6 FT4-JAUHEREOMETRI

FT4-jauhereometri (FT4) on Freeman Technologyn valmistama jauheen reologian ja valumisominaisuuksien karakterisointiin tarkoitettu laite (Freeman technology 2014-2017c) (Kuva 7). FT4:ssä on patentoitu dynaaminen metodologia, joka mahdollistaa jauheen valuvuuden määrittämisen jauheen ollessa liikkeessä. FT4:n avulla on myös mahdollista tutkia erilaisten olosuhteiden vaikutuksia jauheen valuvuuteen.

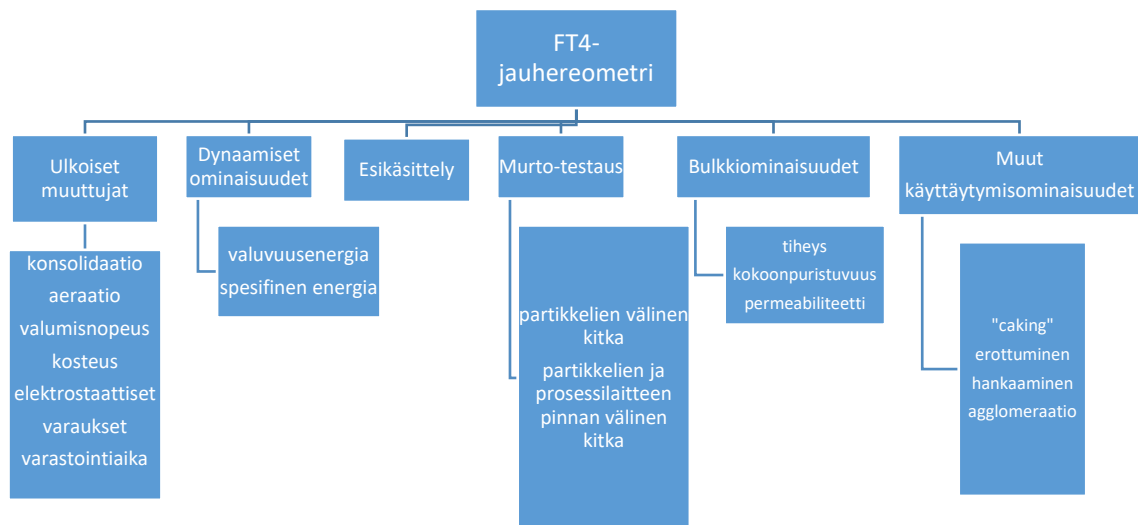


Kuva 7. Havainnekuva FT4-jauhereometristä.

6.1 FT4-jauhereometrin ominaisuudet

Jauheiden valuvuuden karakterisoinnin lisäksi FT4-jauhereometrillä voi määrittää jauheen leikkauslujuuden, kitkan jauheen ja prosessilaitteen välillä sekä jauheen bulk-ominaisuuksia, kuten tiheyden, puristuvuuden ja permeabiliteetin (Freeman technology 2014-2017c) (Kuva 8). Laitteen avulla on myös mahdollista määrittää jauheen vaste seuraaville ulkoisille muuttujille: konsolidaatio, aeraatio, valumisnopeus, kosteus, elektrostaattinen varaus ja varastointiaika (Freeman technology 2014-2017e). Lisäksi laitteella voi tutkia jauheen paakkuuntumista, erottumista, kulumista ja agglomeraatiota (Freeman technology 2014-2017b). FT4:n testimenetelmät ovat automatisoituja, mikä vähentää laitteen käyttäjästä riippuvia tuloksia (Imole ym. 2016).

Tutkimuksissa on huomattu, että FT4 vaatii vähän materiaalia karakterisoidakseen sen. Eräässä tutkimuksessa havaittiin FT4:n pienen tilavuuden menetelmän (25 ml) olevan sopiva vaihtoehto USP:n I menetelmälle bulkkitiheyden mittaamiseksi, kun halutaan säästää kallista ja vaikeasti saatavaa materiaalia, kuten alkuvaiheen kehittämissä olevaa lääkeainetta (Hughes ym. 2015). FT4:n menetelmä pystyy mittaamaan bulkkitiheyden erilaisista materiaaleista. FT4:n 10 ml menetelmä on myös mahdollinen vaihtoehto USP:n I testille. Tosin 25 ml menetelmä antaa yhtäläisempiä tuloksia USP:n I testin kanssa kuin 10 ml menetelmä. Myös Majerová ym. (2016) totesivat, että suhteellisen pieni näytemäärä (80 - 160 ml) antaa riittäviä tuloksia FT4:llä, mikä mahdollistaa kalliiden tai harvinaisten aineiden optimaalisen käytön. FT4:n testien huomattiin myös olevan vähemmän aikaa vieviä verrattuna lääkekehityksen aikaisen vaiheen ”yritys ja erehdys” -menettelyyn.



Kuva 8. Jauheen karakterisointiin liittyvät ominaisuudet, joita voi tutkia FT4-jauhereometrillä.

6.2 Jauheen esikäsittely

FT4-jauhereometri suorittaa jauheen esikäsittelyn (conditioning) normaalisti ennen jokaista mittausta. Esikäsittelyssä lapa sekoittaa hellästi jauhepedin ja luo yhdenmukaisesti sekä kevyesti pakkaantuneen helposti toistettavissa olevan jauhenäytteen (Freeman 2007). Esikäsittelyn aikana lapa kulkee näytteessä alas- ja ylöspäin siirtäen kevyesti koko jauhenäytteen (Freeman ja Fu 2008; Freeman ym. 2009). Esikäsittely varmistaa, että tehtyjen testien tulokset ovat riippumattomia laitteen käyttäjästä, jauheen käsittelystä, pakkaantumishistoriasta sekä ylimääräisestä ilmasta.

6.3 Dynaamiset ominaisuudet

Jauheen dynaamisia ominaisuuksia voidaan kuvailla dynaamisella valumisella, aeraatiolla ja konsolidaatiolla (Phan ym. 2016). Dynaamista valumista voidaan karakterisoida viiden erilaisen parametrin avulla: perusvaluvuusenergia (basic flowability energy, BFE), spesifinen energia (specific energy, SE), stabiilisuusindeksi (stability index, SI), valumisnopeusindeksi (flow rate index, FRI) ja esikäsittely

bulkkitiheys (conditioned bulk density, CBD). BFE on energia (mJ), joka tarvitaan pakottamaan esikäsitelty ja stabiloitu jauhe valumaan (Trivedi ja Dave 2014; Phan ym. 2016). BFE-mittauksessa lapa liikkuu alaspäin vastapäivään -5° kulmassa luoden puristusta jauhepetiin. BFE lasketaan jauhepedissä toimivista rotationaalisista sekä aksiaalisista voimista ja on mitatuista toistoista seitsemäs (Freeman 2007; Trivedi ja Dave 2014). SE taas on energia (mJ/g), joka tarvitaan saamaan jauhe valumaan rajoittamattomassa tilassa. SE-mittauksen aikana lapa kulkee myötäpäiväisesti jauheen läpi pohjalta huipulle (Freeman ja Fu 2008). SE riippuu pääasiassa partikkelien välisistä leikkausvoimista. Alhaisen stressin olosuhteissa koheesio on pääasiassa vaikuttava tekijä.

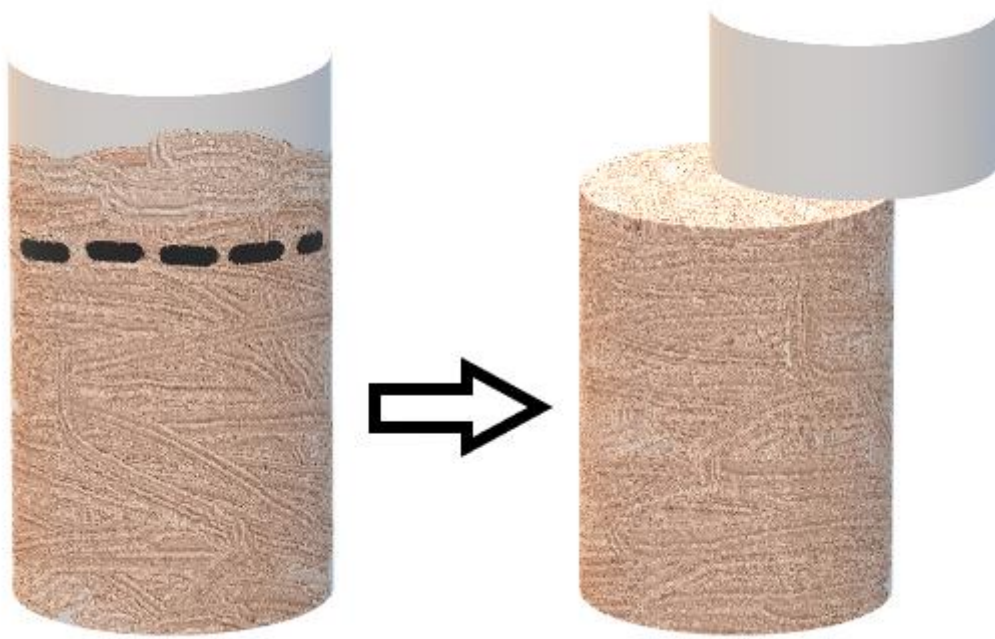
BFE:n avulla voi tutkia erilaisten muuttujien, kuten liukuaineen määrän, kosteuspitoisuuden, jauhamisen sekä rakeistuksen päätepisteen, vaikutusta jauheen valuvuuteen (Gnagne ym. 2017). SE taas kuvastaa jauheen valumiskäyttäytymistä alhaisen stressin ympäristössä, kuten jauheen syöttö painovoiman avulla muottiin. BFE on riippuvainen bulkin kokoonpuristuvuudesta, jauheen konsolidaatistasosta ja tiheydestä (Gnagne ym. 2017). SE taas riippuu luontaisista partikkeliominaisuuksista, kuten koheesiosta, partikkelikoko- ja partikkelimuotojakaumista sekä pinnan epätasaisuudesta. Kun SE on alle 5, jauheella on alhainen koheesio (Dudhat ym. 2017). $5 < SE < 10$ tarkoittaa kohtuullista koheesiota ja $SE > 10$ tarkoittaa taas hyvin kohesiivista.

On osoitettu, että staattinen ja pyörimiskitka -parametreillä on kriittinen rooli määritettäessä jauheen BFE:tä ja SE:tä (Wilkinson ym. 2017). BFE:n avulla voidaan SE:tä todennäköisemmin erotella kohesiiviset ja ei-kohesiiviset jauheet toisistaan. Ei-kohesiiviset jauheet vastustavat enemmän lavan alaspäin suuntautuvaa liikettä, mistä seuraa suurempi BFE-arvo (Kilbury ym. 2012). Liukuaineen lisääminen saa myös yleensä aikaan suuremman BFE-arvon. BFE voi olla myös päinvastoin joissain tapauksissa eli kohesiivinen materiaali saakin suuremman BFE-arvon. Parametrejä Youngin moduli ja palauttamiskerroin (coefficient of restitution) ei suositella karakterisoitavaksi FT4-jauhereometrillä, koska niillä on suhteellisen heikko vaikutus laitteen systeemiin (Wilkinson ym. 2017). Palauttamiskerroin on partikkelien välisiin interaktioihin liittyvä ominaisuus. Youngin moduli taas kuvaa materiaalin jäykkyyttä.

Jos tarvittava energia toistetuissa BFE-mittauksissa muuttuu, voi se olla merkki jauheen instabiilisuudesta (Phan ym. 2016). SI saadaankin johtamalla seitsemästä toistetusta BFE-mittauksesta. SI on seitsemännen toiston ja ensimmäisen toiston suhde. FRI kuvaa jauheen dynaamisen valuvuuden herkkyyttä lavan kärjen nopeuden pienentämiselle (Phan ym. 2016). FRI saadaan mittaamalla ensin valumisenergia useammalla eri lavan kärjen nopeudella ja sen jälkeen johtamalla FRI jakamalla 11. toiston valumisenergia kahdeksannen toiston valumisenergialla (Freeman 2007).

6.4 Bulkkiominaisuudet

FT4-jauhereometrin avulla voi mitata kolmea erilaista bulkkiominaisuutta: tiheyttä, kokoonpuristuvuutta ja permeabiliteettia (Freeman technology 2014-2017a). Esikäsitelty bulkkitiheys (Conditioned Bulk Density, CBD) (g/ml) on esikäsitellyn jauhenäytteen bulkkitiheys (Freeman 2007). Ennen bulkkitiheyden mittaamista jauhenäytteelle suoritetaan FT4:n esikäsitteily (Ghoroi ym. 2013a). Esikäsitteilyn jälkeen ylimääräinen jauhe poistetaan halkaisemalla säiliö (Kuva 9). Jäljelle jääneen massan ja säiliön tilavuuden avulla lasketaan CBD.

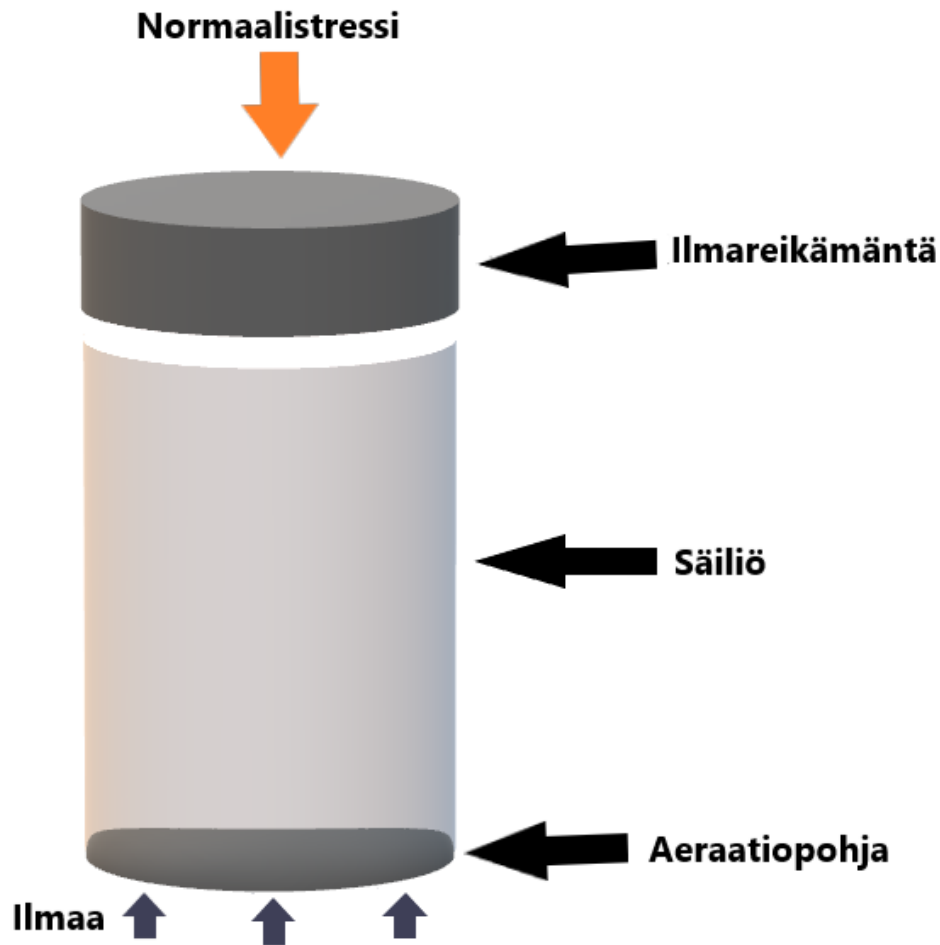


Kuva 9. Esikäsittelyn jälkeen ylimääräinen jauhe poistetaan halkaisemalla FT4-jauhereometrin testisäiliö. Näin varmistetaan, että jokaiseen mittaukseen tulee täsmälleen sama tilavuus näytettä.

FT4:llä voidaan mitata useammalla eri tavalla bulkkitiheys. Esimerkiksi on mahdollista mitata bulkkitiheys kokoonpuristuvuustestin esikäsittelyvaiheen jälkeen, kokoonpuristuvuustestin jokaisessa puristusvaiheessa sekä esipuristettu tiheys ennen murtokammiotestiä (Vasilenko ym. 2013). Koska jokainen näistä testeistä suoritetaan erilaisessa konsolidaatiovaiheessa, voi FT4:llä mitattujen bulkkitiheyksien eroja tutkittaessa saada tietoa bulkkitiheyden riippuvuudesta testimenetelmän konsolidaatiotavasta.

Permeabiliteetti kuvastaa, miten helposti ilma läpäisee jauhepedin (Gnagne ym. 2017). Permeabiliteettiin vaikuttavat jauheen fysikaaliset ominaisuudet, kuten partikkelikoko ja -jakauma, kohesiivisuus, partikkelien jäykkyys, muoto, pintarakenne sekä bulkkitiheys (Freeman ja Fu 2008). Permeabiliteettiin vaikuttavat myös ulkoiset tekijät, kuten konsolidaatiostressi, muuttamalla huokoisuutta ja partikkelikontaktipinta-alueita. Permeabiliteettitestin avulla saadaan tietoa useiden prosessiympäristöjen, kuten varastoinnin, täytön ja fluidisaation, vaikutuksesta jauheen valumiskäyttäytymiseen (Gnagne ym. 2017).

Permeabiliteettitestistä saatu paineen pudotus (Pressure drop, PD, mbar) kuvastaa materiaalin kykyä päästää ilmaa/nestettä sen bulkin lävitse (Trivedi ja Dave 2014). Paineen pudotus mittaa voiman muutoksia per alue. Mitä tiiviimpi jauhe on, sitä suurempi on paineen pudotus, koska ilma tarvitsee enemmän energiaa läpäistääkseen tiiviin jauhepedin. Permeabiliteettimenetelmän testiasetus on kuvassa 10.



Kuva 10. Permeabiliteettitestin asetus (mukaan Freeman technology 2014-2017a).

Kokoonpuristuvuus heijastaa jauheen kykyä konsolidoitua, kun jauhe altistetaan normaalistressille (Kilbury ym. 2012). Kokoonpuristuvuustesti antaa siis viitettä siitä, kuinka todennäköisesti jauhe pakkautuu varastoinnin aikana (Gnagne ym. 2017). Kokoonpuristuvuus auttaa jauheen käyttäytymisen ymmärtämisessä myös syöttösuppiloissa ja rullapuristuksen aikana (Trivedi ja Dave 2014). Helposti

kokoonpuristuvien jauheiden välissä on enemmän ilmaa (Gnagne ym. 2017). Suuren hienojakoisten partikkelien osuuden omaavat jauheet sekä epäsäännöllinen morfologia ovat todennäköisesti herkempiä puristukselle kuin pyöreämmät isot partikkelit.

6.5 Murtokammio

FT4-jauhereometrillä voi mitata jauheen valuvuutta myös murtokammion avulla (Freeman Technology 2014-2017d). Murtokammio perustuu samaan ideaan kuin muutkin murtokammiot eli yhtä jauhekerrosta hierretään toista vasten. FT4:n murtokammio perustuu vääntömomenttiin (Léonard ja Abatzoglou 2010). Jauheen valuvuutta testin tuloksena kuvastaa valumisfunktio/valuvuusindeksi (Flow Function, FF/ Flow Index, ffc) (Freeman Technology 2014-2017d). Murtokammiotesti antaa tietoa konsolidoituneen jauheen valuvuudesta. Konsolidaatiota voi kohdistua jauheeseen varastoinnin tai prosessoinnin aikana. Reometrin murtokammio-menetelmän avulla voi myös tutkia seinämäkitkaa hiertämällä jauhetta prosessilaitteen seinämän materiaalia vasten. Saadusta datasta voidaan määrittää seinämäkitkakulma (ϕ). Mitä suurempi ϕ on, sitä suurempi on vastus jauheen ja materiaalin välillä.

Murtokammiotestillä määritetään leikkausjännitys, joka tarvitaan saamaan esikonsolidoitu jauhe valumaan, tai murtolujuus (yield strength) (Kilbury ym. 2012). Leikkausjännitys tai murtolujuus kuvastavat sitä, kuinka helposti jauhe liikkuu staattisesta tilasta dynaamiseen tilaan. Murtokammiotesti aloitetaan normaalisti esikäsittelyvaiheella (Wang ym. 2016). Tämän jälkeen on esikonsolidaatiovaihe, jossa jauhepetiin kohdistetaan tietty normaalistressi (Ghoroi ym. 2013a). Ennen varsinaista mittausta näyte esimuretaan (pre-shear), jotta saavutetaan vakaan tilan valuminen (Wang ym. 2016). Vakaan tilan valumisessa näytteen bulkkitiheys pysyy vakiona. Näytteen esimurtamisen jälkeen suoritetaan varsinainen murtaminen, jota jatketaan, kunnes alkava murtuminen (valuminen) tapahtuu (Ghoroi ym. 2013a). Parametrejä, joita on saatu käyttämällä FT4:n murtokammiota, ovat tärkeä pääjännitys (major principal stress) (kPa), rajoittamaton murtolujuus (unconfined yield strength) (kPa), koheesio (kPa) ja sisäisen kitkan kulma matalilla/korkeilla normaalilatauksilla (angle of internal friction at low/high normal stresses) (Freeman ym. 2009).

Kohesiivisten jauheiden ominaisuuksia voi tutkia murtokammion avulla (Trivedi ja Dave 2014). Koheesioarvo kasvaa Mohrin ympyräteorian mukaan, kun jauheesta tulee kohesiivisempi. Jauheen puristuessa enemmän kokoon sen partikkelien väliset kontaktit lisääntyvät ja tämän seurauksena suurempi vastus lisätylle stressille havaitaan. Tällöin on tuloksena alhaisemmat ffc-arvot. FT4:n murtokammio vaatii suhteellisen pienen määrän materiaalia ja on suhteellisen nopea testi, minkä puolesta se soveltuu lääkekehityksen aikaisen vaiheen tutkimukseen (Wang ym. 2016).

Murtokammiomittauksia käytetään määrittämään jauheen valuvuus korkean stressin olosuhteissa, kuten prosesseissa, joissa jauhe purkautuu (Gnagne ym. 2017). BFE ja SE ilmaisevat taas jauheen valumista alhaisen stressin olosuhteissa. Murtokammio sekä SE voivat karakterisoida konsolidoituneessa tai ei-konsolidoituneessa tilassa olevia hyvinkin vaihtelevia jauheita (Freeman ym. 2009).

Vasilenko ym. (2011) karakterisoivat formulaation koostumuksen vaikutusta farmaseuttisten jauheiden valumis- ja murto-ominaisuuksiin. Tutkitut jauheseokset karakterisoitiin käyttäen GDR:ää ja FT4:n torsionaalista (rotationaalinen) murtokammiota. Vaikka menetelmien toimintaperiaate on hyvin erilainen, FT4:n murtokammioista ja GDR:sta saatujen tuloksien välillä havaittiin selvä korrelaatio. Molemmat menetelmät havaitsivat liukuaineiden vaikutuksen. Ne myös sijoittivat seokset valuvuutensa puolesta samaan järjestykseen. Kuitenkin myös eroavaisuuksia menetelmillä oli luultavasti johtuen jauheiden erilaisesta käyttäytymisestä konsolidaation alla. Murtokammion tulokset hyvin kohesiivisille tai vapaasti valuville jauheille saattavat muuttua vaihteleviksi, kun käytetyt konsolidaatiostressit ovat alhaiset. Murtokammio ei myöskään alhaisissa konsolidaatiostresseissä erota kovin hyvin seoksia, joilla on vaihtelevat pienet määrät liukuainetta. Murtokammiota tulee siis käyttää varoen painovoiman ajaman valumisen karakterisoinnissa.

Tietyissä alhaisissa seinämäkitkaolosuhteissa murtumispisteitä (yield loci) ei pystytä asianmukaisesti johtamaan FT4:llä (Léonard ja Abatzoglou 2010). Tällainen alhaisen seinämäkitkan olosuhde vallitsee esimerkiksi jauheformulaatioissa, jotka sisältävät liukuainetta, kuten magnesiumstearaattia. Tällöin murtumisprosessi ei tapahdu bulkin sisällä, vaan jauhe käyttäytyy yhtenäisenä möhkäleenä ja murtumisprosessi tapahtuu

jauhemöykyn pinnoilla sekä astian seinissä. Ongelman voi kuitenkin korjata asettamalla uurteisen pohjan mittausastiaan.

Ristiriitaisista tuloksista erityyppisten murtokammioiden välillä on tehty useita tutkimuksia. Myös Jeniken ja FT4:n murtokammiot antavat ristiriitaisia tuloksia verrattaessa toisiinsa FT4:n murtokammion ollessa torsionaalinen (kiertoliike) ja Jeniken murtokammion ollessa translationaalinen (yksisuuntainen) (Léonard ja Abatzoglou 2010). Myös kahden numeerisen stressitilamallin (Janssenin analyysi ja karakteristikamenetelmä (Method of characteristics)) simulaatioiden ja FT4:llä mitatun vääntömomentin välillä on ollut ristiriitaisia tuloksia, joita ei ole ymmärretty.

6.6 Vaste ulkoisiin muuttujiin

Ulkoisia muuttujia ovat esimerkiksi ilma, lämpötila, paine ja kosteus. FT4-jauhereometrin avulla voi tutkia jauheen pakkaantumista ja ilmalla kyllästymistä BFE-mittausten jälkeen mittaamalla, kuinka tarvittava energia muuttuu ulkoisten muuttujien seurauksena (Lindberg ym. 2004). Reometri mahdollistaakin ilman vaikutuksen tutkimisen jauheen valuvuuteen (Freeman 2007). Ilmalla kyllästymisen parantaa aina valuvuutta. Reometrin aeraatio-ohjelmalla voi selvittää jauheen kohesiiviset voimat, jotka sitovat partikkeleita kiinni toisiinsa. Kohesiivisten voimien ollessa heikot jauheen altistaminen ilmavirtaukselle saa jauhepartikkelit irti toisistaan ja fluidisoitumaan. Ilmalla kyllästetty energia (Aerated energy, AE) kuvaa siis jauheen kohesiivisten voimien vahvuutta. Jauheet, jotka ovat kohesiivisiä ja pääasiassa pienistä partikkeleista ($< 30 \mu\text{m}$) koostuvia, ovat vähiten ilmaa läpäiseviä, kun taas rakeiset jauheet tyypillisesti läpäisevät ilmaa ja fluidisoituvat helpoiten (Freeman ja Fu 2008). Jauheiden ilmalla kyllästymiseen vaikuttaa koheesion lisäksi myös muutkin fysikaaliset ominaisuudet, kuten partikkelimuoto, -kokojakauma ja -tiheys.

AE on energia, joka tarvitaan saamaan ilmalla kyllästetty jauhe valumaan (Freeman 2007). AE on sitä pienempi, mitä heikommat kohesiiviset voimat jauheella on. Kohesiiviset jauheet vaativat enemmän energiaa valuakseen ja niillä on myös suurempi murtumisvahvuus kuin ei-kohesiivisillä jauheilla. Hyvin kohesiivisten jauheiden valuvuuteen ilmalla kyllästymisen ei juurikaan vaikuta. AE:n ja BFE:n avulla saadaan

laskettua aeraatiosuhde (Aeration ratio, AR), joka kuvaa jauheen herkkyyttä ilmalla kyllästymiselle. FT4:n aeraatio-ohjelma suorittaa sarjan testejä, joissa kasvaa jauhenäytteen läpi menevä ilmannopeustaso. Jokaisen testin välissä näytteelle suoritetaan esikäsittely. Reometrin on osoitettu erottelevan jauheet hyvin toisistaan kohesiivisuuden suhteen ja soveltuvan määrittämään ilmalla kyllästymisen vaikutuksia jauheen valuvuuteen. FT4:n aeraatiotesti voi myös mahdollisesti antaa tietoa kaato- ja leijupetiprosesseja varten (Gnagne ym. 2017).

Ilmalla kyllästetyissä olosuhteissa fluidisaatiotesti antaa perusteellisen datan ilman vaikutuksesta jauheen ominaisuuksiin (Leturia ym. 2014). FT4:n aeraatiotesti taas on nopea menetelmä ja sitä voidaan käyttää määrittämään fluidisoituuko jauhe. Lisäksi sen avulla voi arvioida minimifluidisaationopeuden. Aeraatiotestin heikkouksia kuitenkin ovat sen rajoitetut ilmannopeudet ja vaikeasti tulkittavat mitatut energiat.

Murtokammion avulla ei voi määrittää ilmalla kyllästettyjen tai fluidisoitujen jauheiden valumiskäyttäytymistä (Freeman 2007). Dynaamisella menetelmällä ilmalla kyllästetyt jauheet on kuitenkin mahdollista saada hyvin eroteltua toisistaan. Dynaaminen menetelmä myös erottelee jauheet, joilla on samanlaiset reologiset ominaisuudet, paremmin kaikissa pakkautumistiloissa. Sekä dynaamista menetelmää että murtokammiota suositellaan lääketeollisuuteen, koska useammalla menetelmällä saadaan herkempiä ja toistettavuudeltaan parempia tuloksia samanlaisten jauheiden välillä.

Reometrin avulla voidaan tutkia myös konsolidaation vaikutusta jauheen valumisominaisuuksiin (Freeman Technology 2014 - 2017f). Testi on samanlainen kuin BFE-testi, mutta jauhenäyte altistetaan ennen mittausta konsolidaatiolle. Konsolidaatio suoritetaan täryttelemällä näytettä tai käyttämällä normaalivoimaa. Konsolidaation vaikutusta jauheen valuvuuden vastustukseen kuvaa konsolidaatioenergia (Consolidation energy, CE). Ei-kohesiiviset jauheet ovat tiiviimmin pakkautuneita ja vähemmän alttiita konsolidaatiolle (Kilbury ym. 2012).

Jauhepedin ollessa pakkautuneessa tilassa jauheiden valumista voidaan tutkia FT4:n murtokammion tai konsolidaatiotestin avulla (Leturia ym. 2014). Murtokammion avulla voi määrittää jauheen luontaisten parametrien vaikutusta valuvuuteen sekä erottaa jauheet vapaasti valuvista kohesiivisiin materiaaleihin. Toisaalta murtokammio on aikaa

vievä menetelmä, joka ei pystynyt erottamaan käytettyjä MeO_2/C -seoksia toisistaan, koska seoksiin sisältynyt hiili hallitsi seoksien käyttäytymistä. Konsolidaatiotesti taas on nopea menetelmä, joka pystyi erottamaan kyseiset seokset toisistaan. Testi sopiikin laatukontrolliin, vertailuun ja erilaisten materiaalien asettamiseen järjestykseen. Molemmat testit kuitenkin tarvitaan, kun suunnitellaan laitetta, kuten syöttösuppiloa tai säiliötä. Lisäksi laitteen suunnittelua varten on hyvä mitata jauheen ja laitteen materiaalin välinen kitka.

Mahdollisten varastoinnista aiheutuvien vaikutusten, kuten kohesiivisuusvahvuuden kasvun, agglomeraation ja pakkaantumisen, mahdollisuutta voidaan arvioida mittaamalla jauheen kohesiivisuusvahvuuden kasvu varastoinnin jälkeen (Prescott ja Barnum 2001b). Kohesiivisuusvahvuus voidaan mitata murtokammioitellalla. Ulkoisten muuttujien, kuten lämpötilan ja kosteuden, vaikutusta voidaan arvioida muuttamalla olosuhteita testeissä. FT4:ää on käytetty tutkimaan kohesiivisten jauheiden alhaisen stressin relaksaatiota erilaisissa konsolidaatitasoissa (Imole ym. 2016).

Freeman (2007) tutki kuuden eri jauheen valumisominaisuuksia, kun ne olivat konsolidoituja, esikäsiteltyjä ja ilmalla kyllästettyjä. Valumisominaisuuksia tutkittiin käyttäen FT4:n dynaamista testimenetelmää sekä rotationaalista murtokammioita. Dynaamisen ylöspäin suuntautuvan testauksen nähtiin korreloivan hyvin murtokammion datan kanssa. Lisäksi dynaaminen ylöspäin suuntautuva testaus kykeni kohtuullisesti erottamaan kuusi eri jauhetta toisistaan. Dynaaminen alaspäin suuntautuva testaus puolestaan kykeni selvästi erottamaan etenkin ei-kohesiiviset jauheet toisistaan. Se kuitenkin korreloi vain vähän murtokammion datan kanssa, minkä epäiltiin johtuvan siitä, että dynaaminen menetelmä mittaa eri tekijöiden yhdistelmän.

FT4:n avulla voi saada nopeita ja toistettavia tuloksia jauheen käyttäytymisestä erilaisissa olosuhteissa (Leturia ym. 2014). Dynaamisten ja aeraatiotestien on huomattu antavan samanlaisia tuloksia perinteisten karakterisointitekniikoiden kanssa. Koska FT4:n mittaukset riippuvat monista fysikaalisista ominaisuuksista sekä ympäristön parametreista, ne voivat olla hankalia tulkita. Mittausten avulla on tosin käytännöllistä vertailla samanlaisia materiaaleja. Ne eivät kuitenkaan kovin hyvin erottele hyvin erilaisia materiaaleja toisistaan. Enemmän ymmärrystä tarvitaan fysikaalisista ilmiöistä, jotka liittyvät lapatestausten menetelmiin.

6.7 FT4-jauhereometriin liittyvät parametrit

FT4-jauhereometrin avulla voi tutkia useita erilaisia parametrejä. Reometriin liittyvät parametrit on koottu taulukkoon 4.

Taulukko 4. FT4-jauhereometrin avulla tutkittavat parametrit, niiden mahdolliset kaavat ja selitykset (Lindberg ym. 2004; Freeman 2007; Freeman Technology 2014-2017adf; Phan ym. 2016; Wenguang ym. 2017).

PARAMETRI	KAAVA	SELITYS
Esikäsitelty bulkkitiheys (Conditioned Bulk Density, CBD) (g/ml)	$\frac{\text{Näytteen massa}}{\text{Näytteen tilavuus}}$	Esikäsitellyn ja halkaistun jauhenäytteen bulkkitiheys.
Valumisenergia (Flow energy) (mJ)	$E = \int_0^H \left(\frac{T}{R \tan(\alpha)} + F \right) dH$ jossa R on lavan säde; α on ”helix angle”; $H = H_1 - H_0$ (penetraatiosyvyys), jossa H_1 on lavan keskimääräinen vertikaalinen asema ja H_0 on alkuperäinen pedin korkeus.	Kuvaa tehtyä työtä, joka johdetaan kaikista mitatuista voimista, jotka esiintyvät reometrin lavassa sen siirtäessä jauhetta.
Perusvaluusenergia (Basic flowability energia, BFE) (mJ)	$BFE = E_{testi\ 7}$	Energia, joka tarvitaan siirtämään esikäsitelty jauhenäyte alaspäin suuntautuvan testin aikana spesifisissä konsolidaatio-olosuhteissa.
Spesifinen energia (Specific energy, SE) (mJ/g)	$SE = \frac{(E_{y6} + E_{y7})}{\text{Halkaistu massa}}$ jossa E_{y6} on kuudennen ylöspäin suuntautuvan testauksen energia; E_{y7} on seitsemännen ylöspäin suuntautuvan testauksen energia.	Energia/gramma, joka tarvitaan siirtämään esikäsitelty jauhe ylöspäin suuntautuvan testin aikana käyttäen negatiivista 5° kierrettä (nostaa tuottaen murtumista (shear), mutta ei konsolidaatiota). Energia ilmoitetaan grammaa kohden painovoiman vallitsevuuden takia. Grammaa kohden ilmoittaminen kompensoi bulkkitiheyksien vaihtelevuuden.
Stabiilisuusindeksi (Stability index, SI) (-)	$SI = \frac{BFE - \text{mittaus 7}}{BFE - \text{mittaus 1}}$	Tekijä, jolla mitattu valumisenergia muuttuu toistetun testauksen tai prosessoinnin aikana.
Valumisnopeusindeksi (Flow rate index, FRI) (-)	$\frac{\text{Testin 11 valumisenergia}}{\text{Testin 8 valumisenergia}}$	Tekijä, jolla valumisenergia muuttuu, kun valumisnopeutta (lavan kärjen nopeus) vähennetään.

	jossa testin 11 lavan kärjen nopeus on 10 mm/s; testin 8 lavan kärjen nopeus on 100 mm/s.	
Konsolidaatioenergia (Consolidation energy, CE)	$CE_{(tärytelty_n)} = E_{(tärytelty\ näyte)}$	Kuvaa konsoloidun näytteen kykyä vastustaa valumista
Konsolidaatiosuhde (Consolidation ratio, CR) (tärytelty) (-)	$\frac{Esikäsitelty\ tilavuus}{Konsolidoitu\ tilavuus}$	Kuvaa jauheen herkkyyttä konsolidaatiolle.
Konsolidaatioindeksi (Consolidation Index, CI) Pakkautumisindeksi (Compaction index, CI) (tärytelty x kertaa) (-)	$\frac{CE}{BFE}$	Jauheen valumisominaisuuksien suhteellinen muutos konsolidaation seurauksena.
Ilmalla kyllästetty energia (Aerated Energy, AE)	$AE_n = E_{(ilmannopeus\ n)}$	Energia, joka tarvitaan ilmalla kyllästetyn jauheen valumiseksi. Kuvaa kohesiivisten voimien vahvuutta.
Aeraatiosuhde (Aeration ratio, AR) (-)	$\frac{BFE}{Täysin\ ilmalla\ kyllästetyn\ näytteen\ energia}$	Tekijä, jolla BFE vähenee, kun näyte testataan uudelleen ilmalla kyllästymisen jälkeen. Kuvaa jauheen herkkyyttä ilmalla kyllästymiselle.
Valumisfunktio (Flow Function, FF)	$\frac{\sigma_1}{\sigma_c}$	Kuvastaa jauheen valuvuutta ja sisäistä kitkaa.
Seinämaikitkakulma (Wall Friction Angle, ϕ)	$\phi = \tan^{-1} \frac{\tau_w}{\sigma_w}$	Kuvastaa kitkaa jauheen ja materiaalin välillä.
Adheesio	Adheesiotesti mittaa lapaan tarttuneen materiaalin määrän jauheesta poistamisen jälkeen.	
Paineen pudotus (Pressure Drop, PD)	$\Delta P = \frac{q\mu L}{k}$ jossa ΔP on paineen pudotus (mbar); q on ilmanvirtausnopeus (cm/s); μ on ilman viskositeetti (Pa.s); L on jauhepedin pituus (cm); k on permeabiliteetti (cm ²)	Kuvastaa materiaalin kykyä siirtää ilmaa/nestettä sen bulkin lävitse.

6.8 FT4-jauhereometri ja DEM-simulaatiot

Kirjallisuudesta löytyy useampi tutkimus, jossa on käytetty FT4:ää DEM:n (Discrete Element Method) kanssa. DEM on numeerinen tekniikka ennustamaan materiaalien käyttäytymistä (Jenike & Johanson 2018). Se mallintaa yksittäisten partikkelien ja rajojen interaktioita, ja sitä käytetään tehokkaampien laitteiden suunnittelussa. Eräässä DEM-tutkimuksessa on käytetty FT4:ää validoimaan DEM-parametrit (Pantaleev ym. 2017). Tutkimuksen testimateriaalina käytettiin kohesiivistä synteettistä zeoliittia. FT4:n kokonaisvalumisenergia ei kuitenkaan ollut riittävä yksin optimoimaan DEM-mallin parametrejä. Kokonaisvalumisenergian ohella tarvitaan siis muitakin jauheen karakterisointimittauksia optimoimaan parametrejä, jotta DEM-mallin ennustavuus paranisi.

DEM-simulaatioiden avulla on tutkittu FT4:n operointia sekä partikkelien ominaisuuksien, kuten koon ja muodon, vaikutusta FT4:n voima- ja vääntömomenttimittauksiin (Bharadwaj ym. 2010). On huomattu, että partikkelikoolla ja -kokojakaumalla sekä esikäsittelyvaiheella on hyvin pieni vaikutus mitattuihin arvoihin, kun taas partikkelimuodolla saattaa olla merkittävä vaikutus. Lisäksi on havaittu, että liuku- ja pyörimiskitkakertoimet vaikuttavat voima- ja vääntömomenttimittauksista saatuihin tuloksiin. Lisäksi DEM-simulaatiot ovat osoittaneet, että FT4:n lavassa (impeller) toimiva vertikaalinen voima on hieman suurempi kuin lavan päällä toimiva voima (Hare ym. 2015). Valumisenergia on kuitenkin melkein sama riippumatta siitä, kumpaa voimaa käytetään, koska vääntömomentti hallitsee valumisenergian arvoa. DEM-analyysin perusteella FT4:n lavan suunnittelu antaa suunnilleen tasaisen leikkausjännityksen (shear stress) koko lavan pituudelle.

DEM-menetelmän avulla on myös tutkittu binääristen seosten sekoittumista ja erottumista FT4:ssä (Yan ym. 2016). Erottuminen FT4:ssä johtuu pienempien partikkelien siivilöitymisestä isompien partikkelien välistä säiliön pohjalle isompien partikkelien jäädessä pinnalle. Kyseinen siivilöityminen tapahtuu, kun seosta hierretään ja laimennetaan testisäiliössä. On havaittu, että erottumistaipumus kasvaa, kun suurempien partikkelien osuus binäärisessä seoksessa kasvaa. Erottuminen tapahtuu nopeammin jauheen ulkokerroksissa verrattuna sisäkerrokseen, koska lavan kärjen

lähellä partikkelien vauhti on nopeampi. FT4:n mittaama valumisenergia kasvaa erottumisen jatkuessa. FT4:n valumisenergiaa voidaan siis käyttää vertailemaan ja asettamaan järjestykseen seokset, joiden partikkeleilla on huomattavia eroja valumisominaisuuksissa, niiden partikkelikoon indusoiman erottumistaipumuksen mukaan.

FT4:n murtokammiotestistä tuli odottamattomia tuloksia eräässä DEM-simulaatiota hyödyntävässä tutkimuksessa, kun murtamisresistenssi (shear resistance) kasvoi partikkelikoon kasvaessa (Persson ja Frenning 2013). Yleensä murtamisresistenssi kasvaa partikkelikoon pienenessä. Luultavasti odottamaton tulos on selitettävissä geometrisillä ja kineettisillä tekijöillä, jotka aiheuttavat mekaanista lukitusta, epä säännöllisiä leikkauspintoja tai kasvavaa partikkelien liikemäärää.

6.9 FT4-jauhereometri inhalaatiojauheiden tutkimisessa

FT4:ää on käytetty karakterisoimaan inhalaatiojauheiden ominaisuuksia. Inhalaatioihin tarkoitettuja laktooseja on karakterisoitu ja niiden toimivuutta tutkittu FT4:n aeraatio-, kokoonpuristuvuus- ja permeabiliteettiohjelmien avulla (Pitchayajittipong ym. 2010). FT4:n normalisoidun perusvaluvuusenergian (NBFE) tulokset vastasivat Schulze RST-XS murtokammiotestin ffc-tuloksia tutkittaessa laktoosikantajien yleisiä valumisominaisuuksia (Kinnunen ym. 2014). Tutkijat totesivatkin, että sekä staattiset, kuten murtokammiotesti, että dynaamiset, kuten reometri, menetelmät sopivat karakterisoimaan laktoosikantajien yleisiä jauheen valumisominaisuuksia. FE_{Norm} ("Normalised fluidization energy") kasvoi hienojakoisten partikkelien konsentraation kasvaessa. Kuitenkin valumis- ja fluidisaatio-ominaisuudet sopivat ennustamaan vain formulaatioiden, jotka on valmistettu samanlaisen partikkelikoon kantajista, toimivuutta, koska universaalia korrelaatiota fluidisaatio-ominaisuuksien ja kuivajauheinhalaation (Dry Powder Inhalation, DPI) toimivuuden välillä ei havaittu. Jauhetut ja mikronisoidut hienojakoiset jauheet antoivat erilaisia tuloksia. NBFE on energia, joka tarvitaan liikuttamaan lapa gramman jauhetta läpi. FE_{Norm} on taas energia, joka tarvitaan liikuttamaan lapa gramman jauhetta läpi vastapäiväisellä liikkeellä ja 100 mm/s kärjennopeudella jokaisen jauheen minimifluidisaationopeudessa.

FT4:n permeabiliteetti- ja aeraatiomittausten avulla ei voi suoraan ennustaa kolmesta eri jauheesta koostuvan adhesiivisen seoksen lääkkeen hienojakoisten partikkelien osuutta (Cordts ja Steckel 2012). Permeabiliteettimittausten avulla pystyy kuitenkin erottamaan hienojakoisten partikkelien eri määrät seoksissa. FT4 voi auttaa myös ymmärtämään paremmin partikkelien välisten monimutkaisten interaktioiden vaikutusta seoksessa.

FT4:n avulla on myös tutkittu bulkkijauheen käyttäytymisen ja jauheiden aerosolisuorituskyvyn välistä yhteyttä (Zhou ym. 2010). Jauheen valumiskäyttäytymistä karakterisoitiin SE-, kokoonpuristuvuus-, murtokammio- ja aeraatiomenetelmien avulla. FT4:n menetelmistä saatiin hyvin tietoa DPI-jauheiden bulkkiominaisuuksista. Saadut tiedot korreloivat hyvin aerosolisuorituskyvyn kanssa. Täten FT4:stä saadut tulokset muodostivat paremman ymmärryksen ja mekanistisemmän lähestymistavan formulaation suunnitteluun.

6.10 Pintamuokkauksen vaikutuksen tutkiminen FT4-jauhereometrillä

FT4:n avulla on tutkittu useasti pintamuokkauksen vaikutusta jauheiden ominaisuuksiin. Ghoroi ym. (2013a) karakterisoivat farmaseuttisia jauheita tutkiessaan pintamuokkauksen vaikutusta niihin. FT4:n avulla mitattiin tutkittujen jauheiden CBD, ffc ja aeraatio. Kuivapäällystetyt jauheet kyllästyivät ilmalla päällystämättömiä jauheita helpommin, sillä ne ovat vähemmän kohesiivisiä ja täten päästävät ilman helpommin lävitseen. Kuivapäällystettyjen jauheiden CBD-arvot olivat korkeampia kuin päällystämättömien, sillä ne pakkautuvat tiiviimmin vähemmästä kohesiivisuudesta johtuen. Lisäksi tutkimuksessa havaittiin, että ffc-arvot olivat korkeampia päällystetyillä jauheilla kuin päällystämättömillä ja kyseiset arvot nousivat myös partikkelikoon kasvaessa.

FT4:n avulla on myös tutkittu pintakäsittelyn vaikutusta hienojakoisten alumiinijauheiden reologiaan (Ludwig ja Miller 2015). Aeraatiotesti, murtokammio ja kokoonpuristuvuus osoittivat pintakäsitteltyjen jauheiden olevan vähemmän kohesiivisiä käsittelemättömiin jauheisiin nähden. FT4:n dynaaminen testaus kykeni erottelamaan pintakäsittelyt jauheet käsittelemättömistä. FT4:n murtokammiotestin, kokoonpuristuvuustestin ja esikäsitellyn bulkkitiheyden avulla taas karakterisoitiin

samanaikaisen mikronisoinnin ja pintamuokkauksen vaikutusta lääkepartikkelien valumiseen (Han ym. 2011). Pintamuokkauksen havaittiin kasvattavan jauheiden bulkkitiheyttä ja ffc-arvoa. Koheesio-, kokoonpuristuvuus- ja spesifinen energia -arvot taas laskivat pintamuokkauksen seurauksena jauheiden kohesiivisuuden vähentyttyä. FT4:n avulla on myös karakterisoitu erityyppisiä sinkkijauheita keraamisilla päällystyksillä ja ilman niitä (Kilbury ym. 2012). Päällystetyt jauheet saivat päällystämättömiä jauheita suuremmat BFE-arvot, mikä indikoi päällystämisen parantavan jauheiden valumista. Päällystetyillä jauheilla oli myös suuremmat AR-arvot päällystämättömiin jauheisiin nähden, mikä osoitti, että ne olivat vähemmän kohesiivisiä, ja ilma sai niiden partikkelit eroteltua helpommin toisistaan. Päällystetyillä jauheilla oli myös pienempi kokoonpuristuvuus, sillä ne olivat vähemmän kohesiivisuuden takia tiiviimmin pakkautuneita. Myös murtokammiomittaus indikoi, että päällystäminen vähentää jauheen kohesiivisuutta.

FT4:llä mitattiin hienojakoisten ja hyvin hienojakoisten jauheiden ffc, CBD ja ilmalla kyllästyminen, kun tutkittiin jauheiden dispersion ja sen myötä valuvuuden sekä bulkkitiheyden parantumista pintamuokkauksen tai deagglomeraation seurauksena (Ghoroi ym. 2013b). CBD kasvoi pintamuokkauksen seurauksena, sillä kuivapäällystys vähentää jauheiden kohesiivisuutta ja täten jauheet pakkautuvat tiiviimmin. Pintamuokatuilla jauheilla oli myös korkeammat ffc-arvot päällystämättömiin jauheisiin nähden johtuen niiden vähäisemmästä kohesiivisuudesta. Päällystetyt jauheet saivat myös suuremmat AR-arvot, mikä indikoi niiden olevan herkempiä ilman vaikutukselle ja täten fluidisoituvan myös helpommin. Jallo ym. (2012) hyödynsivät FT4:ää mitaten sen avulla esikäsitellyn bulkkitiheyden, ffc:n ja koheesiokertoimen tutkiessaan farmaseuttisten jauheiden valumisen ja bulkkitiheyden parantamista pintamuokkauksella. Myös tässä tutkimuksessa kuivapäällystettyjen jauheiden CBD:n havaittiin olevan korkeampi kuin vastaavien päällystämättömien. Lisäksi kuivapäällystettyjen jauheiden ffc oli suurempi kuin vastaavien päällystämättömien. Jauheiden ffc-arvo kasvoi myös partikkelikoon kasvaessa. Kuivapäällystettyjen jauheiden koheesiokerroin oli matalampi kuin päällystämättömien, sillä kuivapäällystys vähensi jauheiden koheesiota. Koheesiokerroin laski myös partikkelikoon suurentuessa.

6.11 Karakterisointitutkimukset FT4-jauhereometrillä

Krantz ym. (2009) tutkivat hienojakoisten jauheiden valuvuutta käyttäen erilaisia karakterisointimenetelmiä. He yrittivät selvittää mikä menetelmä on yleisellä tasolla paras määrittämään jauheen valuvuutta. Tutkimuksen lopputuloksena oli, että staattiset menetelmät antoivat parhaiten kuvaavia tuloksia staattisista prosesseista ja dynaamiset menetelmät dynaamisista prosesseista. Karakterisointimenetelmä tulisikin valita prosessin olosuhteiden perusteella. Tutkimuksessa jauheiden koheesio määritettiin FT4:n murtokammio-ominaisuuden avulla. Dynaamisia testejä ei suoritettu tutkimuksessa FT4:n menetelmillä.

Neljän apuaineen (Loxoral, Loxasperse, laktoosimonohydraatti ja kaupallinen jauheapuaine) valumisominaisuuksia on vertailtu käyttäen FT4:n menetelmiä, joiden avulla voidaan määrittää jauheiden dynaamisia, bulkki- ja murtumisominaisuuksia (Phan ym. 2016). FT4:llä voi myös mitata yleisesti käytettyjen apuaineiden valumisominaisuuksia ilman tai yhdistettynä vedettömään kolloidiseen piidioksidiin (Majerová ym. 2016). FT4:n on myös havaittu erottavan binääristen seosten valumiskäyttäytymistä paremmin kuin empiiristen menetelmien (AOR, HR, CI), kun kohesiivisten lääkeaineiden osuutta on lisätty seoksessa (Trivedi ja Dave 2014). Mendez ym. (2011) tutkimuksessa FT4:ää taas käytettiin määrittämään kolmen jauheen kohesiivisiä ominaisuuksia. FT4:llä saadut tulokset korreloivat micro-CT skannerista saatujen tulosten kanssa.

FT4:ää käyttäen on myös karakterisoitu jauheen bulkki-, dynaamisia valumis- ja murtumisominaisuuksia suhteessa muotin täyttymiseen (Freeman ja Fu 2008). On mahdollista ennustaa, kuinka uudet formulaatiot käyttäytyvät muotin täytössä vertaamalla niistä saatua dataa jauheisiin, joiden tiedetään käyttäytyvän hyvin tai huonosti. Useampia FT4:n menetelmiä tarvitaan kuitenkin ennustuksen tekemiseen.

FT4:n avulla on lisäksi karakterisoitu *foutou*- ja *foufou*-jauhojen ominaisuuksia (Gnagne ym. 2017). Low shear -sekoittimessa durumvehnäsuurimoista tehtyjen märkäagglomeraattien reologisessa karakterisoinnissa on myös käytetty apuna FT4:ää (Rondet ym. 2013). Märkäagglomeraattien murtumis- ja kokoonpuristuvuusominaisuudet vesipitoisuuden mukaan mitattiin käyttäen FT4:ää.

FT4:n avulla on lisäksi tutkittu biomassa- ja biomassa-hiilisekoitusten valumisominaisuuksia (Guo ym. 2015b).

Jauheen valuvuuden tutkimiseen voidaan käyttää myös FT4:n FRI:tä (Leturia ym. 2014). FRI:n on todettu asettavan jauheet samaan järjestykseen kuin Hausnerin vakio. FT4:n NBFEn ja SE:n avulla voi taas vertailla samanlaisia materiaaleja, mutta hyvin erilaisten materiaalien vertailuun ne eivät välttämättä sovellu, sillä ne on koettu monimutkaisiksi tulkita. Ne nimittäin riippuvat monista fysikaalisista ja ympäristön parametreista, kuten kokojakaumasta, bulkkitiheydestä, muodosta, jäykkyydestä, kohesiivisuudesta, elektrostaattisista varauksista ja kosteudesta. Lisäksi laktoosijauheiden partikkelikoon ja -muodon vaikutusta niiden valumisominaisuuksiin on tutkittu FT4:n avulla mittamaalla valumisenergia, ilmalla kyllästetty valumisenergia, murtumisominaisuudet, tarkka bulkkitiheys, kokoonpuristuvuus ja permeabiliteetti (Fu ym. 2012).

Scicolone työryhmineen (2016) tutki nesteen lisäyksen vaikutusta hienojakoisten ja suurien lasihelmien bulkki- ja valumisominaisuuksiin. FT4:llä mitattiin muutokset bulkkitiheydessä, huokoisuudessa, kokoonpuristuvuudessa, permeabiliteetissä ja valumisenergiassa vesipitoisuuden ja partikkelikoon funktiona. Kun lasihelmiin lisättiin pieni määrä vettä, syntyi hyvin huokoisia näytteitä partikkelien välisten nestesiltojen vuoksi. FT4:n data osoitti tämän bulkkitiheyden ja paineen pudotuksen vähenemisenä sekä huokoisuuden lisääntymisenä. Kun lasihelmiin lisättiin suurempi määrä vettä, havaittiin kasvua tiheydessä ja paineen pudotuksessa sekä vähenemistä huokoisuudessa. Tämä johtui siitä, että lasihelmien välitilat täyttyivät vedellä. Pienempien partikkelikokojen tiheydet olivat matalampia ja valumisenergia korkeampi.

6.12 Muut tutkimukset käyttäen FT4-jauhereometriä

FT4-jauhereometrin avulla on tutkittu parasetamoli- ja ibuprofeenitablettien kansimuodostus- ja laminaatiotaipumusta määrittämällä jauheen reologisia ominaisuuksia (Dudhat ym. 2017). Tutkimuksessa tutkittiin parasetamolia, ibuprofeenia sekä apuaineiden ja kyseisten lääkeaineiden seoksia. Näytteille tehtiin FT4:n BFE-, SE-, permeabiliteetti- ja kokoonpuristuvuusmittaukset sekä murtokammioanalyysi. Tutkimus

osoitti FT4:n kykenevän erottelamaan jauheseokset toisistaan niiden tyypillisten valumisominaisuuksien sekä sen mukaan, kuinka kyseiset seokset kykenivät vapauttamaan bulkkinsa sisään jääneen ilman. FT4:n mittaaman valumisenergian on taas osoitettu pystyvän määrittämään jauheen taipumus paakunmuodostukselle (caking) riippumatta paakunmuodostusmekanismista (Brockbank ym. 2015). Valumisenergia kasvaa, kun paakunmuodostus tapahtuu. Valumisenergian mittaaminen on nopea, tyypillisesti 60 sekuntia. Tästä johtuen testinäytteen kosteuspitoisuus pysyy stabiilina valumisenergian määrittämisen ajan.

FT4:n seinämäkitka-analyysin avulla on mahdollista arvioida, kuinka paljon jauheet tarttuvat varastointimateriaalien ja prosessilaitteiden seinämiin (Phan ym. 2016). Raemuodon vaikutusta erilaisten binääristen rakeisten systeemien sisäisen kitkan kulmaan (Φ_I) tutkittiin taas eräässä tutkimuksessa sekä teoreettisesti että kokeellisesti FT4:n avulla (Guo ym. 2015a). Käytettyjen näytteen Φ_I mitattiin käyttäen FT4:n pyörivää murtokammioduulia.

FT4:n avulla mitatut parametrit, kuten BFE, UYS (Unconfined yield strength) ja valumisfunktio, eivät ole ennustavia jauheen käyttäytymisestä pienen skaalan syöttösuppiloissa (Polizzi ym. 2016). Kyseisessä tutkimuksessa ei kuitenkaan suoritettu seinämäkitka-analyysia, joka saattaisi kuvastaa paremmin jauheen käyttäytymistä syöttösuppilossa kuin tutkimuksessa mitatut parametrit.

Jauheen sisältäen liukuainetta sekä jauheen, joka ei sisältänyt liukuainetta, kahden pinnan seinämäkitkan ohimenevät tilat mitattiin seuraamalla FT4:n vääntömomentin profiilin kehittymistä (Léonard ja Abatzoglou 2011). Pyörivät murtokammiot indusoivat murtumisnopeutta, joka kasvaa kammion sädettä pitkin. Murtumisnopeus on maksimissaan äärirajoilla ja nolla keskellä. Tästä johtuen murtokammion ulommat osat liukastuvat nopeammin kuin keskiosa. Murtumisnopeuden epätasaisuus ei ole kuitenkaan ongelma tehtäessä normaaleja murtokammionmittauksia, joissa hierretään jauhetta toista vasten, koska leikkausjännityksen tulisi olla riippumaton murtumisnopeudesta.

FT4:n BFE-mittausta on käytetty vahvistamaan Drag Flow Force -sensorin (DFF) toimivuus in-line Process Analytical Technology -tekniikkana (PAT) high shear -kostearakeistuksessa (Narang ym. 2016). BFE-mittaukset suoritettiin at-line

mittauksena. In-line tarkoittaa, että mittaus tapahtuu linjastolla tai laitteessa reaaliaikaisesti eikä näytettä erikseen siirretä pois linjastosta tai laitteesta mittausta varten. At-line taas tarkoittaa, että linjastosta tai laitteesta otetaan näyte manuaalisesti ja näytteen avulla mittaus suoritetaan erillään linjastosta tai laitteesta. Täten mittaus ei siis ole reaaliaikainen. DFF-sensorin mittaama kostean massan yhdenmukaisuus korreloi hyvin FT4:n mittaamien rakeiden valumisvastustuksen ja partikkelien välisten interaktioiden kanssa. BFE:llä on kyky seurata raeominaisuuksia niiden kehittyessä rakeistusprosessin aikana. Sekä FT4 että DFF kykenevät indikoimaan rakeistuksen edistymistä ja erottamaan formulaatit, jotka on valmistettu eri konsentraatioilla HPC:tä. Lisäksi FT4:n BFE-mittaus voi toimia kriittisenä laatukriteerinä (Critical Quality Attribute, CQA) lopputuotteelle (Freeman ym. 2015). Niin kauan kuin märkärakeet saavuttavat tavoitellun BFE:n, voidaan tabletin laadusta varmistua.

7 POHDINTA KIRJALLISUUDEN PERUSTEELLA

FT4:n avulla voi karakterisoida monipuolisesti jauheiden ominaisuuksien ja ympäristön olosuhteiden vaikutusta jauheiden valuvuuteen. FT4:n avulla on myös mahdollista karakterisoida erityyppisiä jauheita hyvin hienojakoisista jauheista rakeisiin ja jopa pelletteihin. FT4:n erilaisia menetelmiä onkin hyödynnetty kattavasti erilaisissa tutkimuksissa aiemmin. FT4:n testit ovat nopeita ja suhteellisen helppoja suorittaa. Testit myös vaativat vain pienen määrän näytettä. Siksi ne voisivat soveltua hyvin lääkekehityksen alkuvaiheen testaukseen. Lisäksi FT4:n suurena etuna on esikäsittely, joka mahdollistaa tulosten riippumattomuuden tutkimuksen suorittajasta. Jauheen valuvuutta ei voi karakterisoida täysin yhdellä testillä, vaan useampia testejä tarvitaan. FT4:ssä on useampi testi samassa laitteessa, mikä säästää tilaa, kustannuksia ja resursseja, kun montaa erilaista laitetta ei tarvita ja henkilökunnan ei tarvitse opetella useamman eri laitteen toimintoja.

FT4:n tulokset korreloivat useamman eri laitteen kanssa eri tutkimuksissa. Toisaalta myös korreloimattomuutta esiintyi. FT4:ään vaikuttavia fysikaalisia ominaisuuksia on tutkittu lähiaikoina, mikä on tuonut lisätietoa FT4:n tuloksiin vaikuttavista tekijöistä.

Tutkimukset ovat tuoneet tietoa myös olosuhteista, joihin kannattaa suhtautua varoen käytettäessä FT4:ää ja tulkittaessa sen avulla saatavia tuloksia. Aiemmista tutkimuksista saakin monipuolisesti tietoa FT4:n toiminnasta. FT4:n avulla ei kuitenkaan ole luotu kirjastoa, jonka avulla voisi karakterisoida uusien materiaalien reologisia ominaisuuksia ja saada uutta tietoa jatkuvatoimisten valmistusprosessien tueksi. Kirjallisuuden perusteella valuvuustestit kuvastavat parhaiten valuvuutta, kun jauheen valuvuutta vertaillaan muiden jauheiden valuvuuteen samalla testillä. Kirjasto tukisikin hyvin FT4:llä saatuja tuloksia jauheen valuvuudesta.

8 TUTKIMUKSEN TAVOITE

Tämän tutkimuksen tavoitteena on selvittää, voidaanko FT4:ää hyödyntäen karakterisoida uudet materiaalit jo lääkekehityksen alkuvaiheessa. Tavoitteena on luoda FT4:n eri menetelmien avulla materiaaleista kirjasto ja tutkia, voiko kirjastossa olevien tulosten ja FT4:n mittausten perusteella karakterisoida uusien materiaalien reologisia ominaisuuksia. Lisäksi tavoitteena on tutkia, pystyykö FT4:n menetelmien avulla ennustamaan massan tabletointi- tai kapselointimenestystä. Tutkimuksesta saatua tietoa hyödynnetään jatkossa muun muassa jatkuvatoimisten valmistusprosessien, varsinkin syöttölaitteiden, tukena, jotta tiedetään minkälaisilla parametreillä ja millä tavalla tietyn tyyppinen aine kannattaa syöttää prosessiin.

9 MATERIAALIT

Tutkimus aloitettiin yleisesti käytettävillä ja suhteellisen hyvin valuvilla apuaineilla, koska testimenetelmiin perehtymiseen ja niiden kokeilemiseen haluttiin helposti käsiteltäviä materiaaleja. Ensimmäisen testiryhmän materiaalit valittiin myös aiemmin tehtyjen tutkimusten perusteella, koska saatuja tuloksia haluttiin verrata muiden tutkimusten tuloksiin testimenetelmien ja -tapojen kalibroimiseksi. Lisäksi tähän

testiryhmään valittiin valuvuudeltaan, partikkelikooltaan ja -muodoltaan erityyppisiä materiaaleja. Testiryhmässä oli mikrokiteistä selluloosaa (Avicel PH-101 ja PH-102) ja laktoosia (alle 10 µm ja SL) (Taulukko 5). Avicel PH-102 valittiin ensimmäiseen testiryhmään, koska sen on todettu olevan merkkiaine jauheen valuvuudelle tuotantomittakaavan tabletointiprosessissa (Sun 2010). Sitä huonommin valuvilla jauheilla on todennäköisesti valumisongelmia kyseisessä prosessissa. Ensimmäisen testiryhmän materiaalien testaamisen jälkeen siirryttiin vaativampiin materiaaleihin.

Toisen testiryhmän materiaaleiksi valittiin toisistaan vielä enemmän poikkeavia materiaaleja kuin ensimmäisessä testiryhmässä oli. Toisen testiryhmän huonosti valuviksi materiaaleiksi valittiin ibuprofeeni ja mikronisoitu parasetamoli. Hyvin valuviksi jauheiksi valittiin kalsiumvetyfosfaattianhydraatti ja suorapuristettava mannitoli. Lisäksi pellettien ja rakeiden valuvuutta haluttiin testata FT4-jauhereometrillä. Tutkittaviksi pelleteiksi valittiin kaksi hyvin erikokoista pellettia: Vivapur 200 ja 700. Rakeiksi valittiin leijurae (rae 1) ja high shear -rae (rae 2).

Kolmanteen testiryhmään valittiin vielä kolme muista valituista materiaaleista poikkeavaa materiaalia. Talkki valittiin sen hiutalemaisen partikkelimuodon takia ja aspartaami taas sen neulasmaisen partikkelimuodon takia. Rae 3 valittiin, koska se poikkesi muista tutkituista rakeista epäsäännöllisyytensä takia.

Lisäksi tutkimuksessa tutkittiin tabletti- ja kapselimassojen avulla, voiko FT4:n testeillä ennustaa tabletoinnin ja kapseloinnin onnistuvuutta. Käytetyt massat olivat aiemmin tehdyn tutkimuksen (Kukkola 2014) massoja, jotka oli kyseisessä tutkimuksessa kapseloitu ja tabletoitu (Taulukko 6).

Taulukko 5. Tutkittavat kirjaston materiaalit.

Materiaali	Laatu	Valmistaja	Maa
Avicel PH-101	Ph. Eur	FMC	Irlanti
Avicel PH-102	Ph. Eur	FMC	Irlanti
Laktoosi < 10 µm	Ph. Eur	JETPHARMA	Sveitsi
Laktoosi SL	Ph. Eur	DMV-Fonterra Excipients	Saksa
Mannitoli (Pearlitol SD 200)	Ph. Eur	Roquette	Ranska
Kalsiumvetyfosfaatti-anhydraatti	Ph. Eur	Innophos	Alankomaat
Rae 1	-	Orion	Suomi
Rae 2	-	Orion	Suomi
Vivapur® 200 (MCC Spheres)	Ph. Eur	JRS PHARMA	Saksa
Vivapur® 700	Ph. Eur	JRS PHARMA	Saksa
Parasetamoli	Ph. Eur	Anqiu Luan Pharmaceutical	Kiina
Ibuprofeeni	Ph. Eur	BASF	USA
Talkki	Ph. Eur	Imerys	Italia
Aspartaami	Farmaseuttinen	Hyet Sweet	Ranska
Rae 3	-	Orion	Suomi

Taulukko 6. Tutkittavat tabletti- ja kapselimassat ja niiden koostumukset (%).

Seos	Kohesiivinen lääkeaine (%)	Täyteaine 1 (%)	Täyteaine 2 (%)	Täyteaine 3 (%)	Liukuaine (%)
Seos 1	0	53	26,5	20	0,5
Seos 2	33,2	33,2	-	33,2	0,5
Seos 3	26,5	26,5	26,5	20	0,5
Seos 4	66,3	16,6	-	16,6	0,5
Seos 5	16,6	66,3	-	16,6	0,5

10 MENETELMÄT

10.1 Partikkelikoon mittaaminen

Tutkimuksessa käytettyjen materiaalien partikkelikoot mitattiin laserdiffraktometrillä (LDP) (LS 13 320, Beckman Coulter, USA). LDP määrittää partikkelien kokojakauman mittaamalla, kuinka valo sirottuu partikkeleista. Tornado-moduulin avulla partikkelit suspensoidaan kuivassa jauhemuodossa laitteistoon mittausta varten.

Näytteet valmistettiin mittaamalla omenaporan avulla muoviseen mittalasiin 20 ± 5 ml tutkittavaa materiaalia. Näytteet sekoitettiin hyvin ennen materiaalin siirtämistä mittalasiin edustavan näytteen takaamiseksi. Näytteet mitattiin optisella mallilla Fraunhofer.rf780f ja paineeksi asetettiin $19 \text{ }^{\circ} \text{H}_2\text{O}$ (rajat $18 - 20 \text{ }^{\circ} \text{H}_2\text{O}$). Obskuraatioksi asetettiin viisi prosenttia. Jokaisen mittauksen ja toiston alussa (3 toistoa) tarkistettiin offset-rajat (nollavirta alle 5 mV) sekä taustat. Jokaisen materiaalin välissä imusuutin puhdistettiin ja 10 - 20 ml puhdistushiekkaa ajettiin laitteen läpi.

Morfologilla (Malvern Instruments Nordic AB, Uppsala, Ruotsi) tutkittiin näytteiden partikkelien kokojakaumaa sekä muotoa. Morfologi käyttää hyväkseen automatisoitua kuvaamista, jossa digitaalinen kamera ottaa 2D kuvia dispergoituneen näytteen yksittäisistä partikkeleista. Otetuista kuvista määritetään muun muassa partikkelien koko ja muoto.

Morfologimittauksissa näytteet dispergoitiin alustalle 0,5 - 0,6 bar paineella. Näytteen annettiin asettua dispergoinnin jälkeen 120 s. Injektioaika oli 20 ms. Näytteenottoon käytettiin erikokoisia lusikoita riippuen näytteen partikkelikoosta. Isomman partikkelikoon omaaville näytteille käytettiin isompaa lusikkaa. Laitteen annettiin laskea partikkeleja 20 minuuttia. Suurennos näytteille oli 10-kertainen. Poikkeuksena tästä oli Vivapur 700, jolle suurennos oli 2,5-kertainen.

10.2 Partikkelimuodon määrittäminen

Tutkimuksessa käytettyjen materiaalien morfologiat määritettiin pyyhkäisyelektronimikroskoopilla JEOL JSM-7400F (JEOL, Tokio, Japani) (SEM). SEM:ssä näyte valaistetaan sitä pyyhkäisevällä elektronisuihkulla. Elektronisuihku ei kuitenkaan läpäise näytettä, vaan muuttaa suuntaansa tavoittaessaan näytteen pinnan. Kuva muodostetaan näytteen pinnasta siroavien elektronien avulla.

Pyyhkäisyelektronimikroskooppimittauksia ennen näytteiden partikkelit kiinnitettiin näytealustaan ja päällystettiin Pt/Pd-päällysteellä laitteella JEOL JFC-2300HR (JEOL, Tokio, Japani), johon kuului myös samalta valmistajalta paksuuden kontrollointilaite JEOL FC-TM20. Päällysteen paksuus oli 10,3 nm. Pienemmät suurennot (25, 50, 100) otettiin lm-menetelmällä ja isommat suurennot (250, 500) sem-menetelmällä.

Työskentelyetäisyys jokaisessa mittauksessa oli 8 mm. Mittausten aikana kiihdytysjännite pidettiin 9 - 10 kV:ssa. Muista tutkituista materiaaleista poiketen aspartaami, rae 2 ja rae 3 kuvattiin Particle Analyticsillä suurennoksilla 25x, 50x, 100x, 250x ja 500x. Lisäksi Vivapur-pellettien SEM-kuvat ovat JRS Pharmalta.

10.3 FT4-jauhereometrin testimenetelmät

Tutkittavien materiaalien ominaisuuksia karakterisoitiin FT4-jauhereometrillä (Freeman Technology, Tewkesbury, Iso-Britannia). FT4:n testimenetelmistä materiaaleille suoritettiin stabiilisuus ja muuttuva valumisnopeus (Stability and Variable Flow Rate, Rep + VFR), aeraatio, konsolidaatio, murtokammio, kokoonpuristuvuus ja permeabiliteetti.

Aeraatio-, Rep + VFR -, konsolidaatio-, kokoonpuristuvuus-, murtokammio- ja permeabiliteettimittaukset suoritettiin ensimmäiselle testiryhmälle sekä 25 mm että 50 mm testisäiliöillä (Taulukko 7). Aeraatio-, Rep + VFR-, konsolidaatio- ja kokoonpuristuvuusmittauksissa käytettiin laitteen standardiohjelmia. Permeabiliteettimittaukset suoritettiin 15 mm/s ilmannopeudella, jotta näytteet saatiin paremmin erotettua toisistaan. Murtokammio- ja konsolidaatiomittaukset suoritettiin 3 kPa esikonsolidaatio -standardiohjelmalla. Toisen ja kolmannen testiryhmän materiaaleille aeraatio-, Rep + VFR -, murtokammio- ja permeabiliteettimittaukset suoritettiin 50 mm testisäiliöllä ja kokoonpuristuvuusmittaukset 25 mm testisäiliöllä ensimmäisen testiryhmän tulosten perusteella.

Rep + VFR-, konsolidaatio-, kokoonpuristuvuus-, murtokammio- ja permeabiliteettimittauksissa näytettä täytettiin testisäiliöön katkaisukorkeuden yläpuolelle. Aeraatiomittauksiin näytettä mitattiin suunnilleen kyseisen materiaalin Rep + VFR -testin näytemäärän verran. Jokaisen testin aikana FT4:n ohjelmisto ohjeisti, mitä tulee tehdä milloinkin, esimerkiksi milloin testisäiliö katkaistaan ja suppilo poistetaan.

Mittauksille suoritettiin pääasiassa kaksi toistoa. Jos nämä toistot erosivat toisistaan huomattavasti tai toinen toistoista ei onnistunut, tehtiin kyseiselle mittaukselle useampi toisto. Jokaiseen toistoon käytettiin puhdasta testisäiliötä. Lapa ja muut teräsovat, kuten

ilmatesteihin käytettävä pohja, puhdistettiin jokaisen toiston välissä pyyhkimällä sekä ultrattiin kahden toiston välein tai materiaalin vaihtuessa.

Taulukko 7. FT4-testien säiliökoot. Ensimmäisen testiryhmän mittausten perusteella valitut toisen ja kolmannen testiryhmän mittauksiin käytetyt testisäiliöt ovat tummennettuina.

Testi	25 mm testisäiliö	50 mm testisäiliö
Rep + VFR	25 mm x 25 ml	50 mm x 160 ml
Aeraatio	25 mm x 35 ml	50 mm x 260 ml
Konsolidaatio	25 mm x 25 ml	50 mm x 160 ml
Kokoonpuristuvuus	25 mm x 10 ml	50 mm x 85 ml
Permeabiliteetti	25 mm x 10 ml	50 mm x 85 ml
Murtokammio	25 mm x 10 ml	50 mm x 85 ml

10.4 Muut valuvuuden tutkimusmenetelmät

Tutkimuksessa käytettiin myös muita jauheen valuvuuden karakterisointimenetelmiä tukemaan FT4:llä saatuja tuloksia. Näitä menetelmiä olivat aukon läpi valuminen (Erweka GT E101726, Erweka, Saksa), kaato- ja tärytiheys (VANKEL 50-2300, Vankel Industries Inc., USA) ja valumiskeon kulma (Erweka GT E101726, Erweka, Saksa).

Aukon läpi valuminen suoritettiin Euroopan farmakopean ohjetta mukaillen mittaamalla aika, joka kuluu, kun 50 grammaa materiaalia valuu määritellyn kokoisin aukon läpi. Aika kerrottiin lopuksi kahdella. Mittauksissa käytettiin kolmen kokoisia suuttimen aukkoja: 10, 15 ja 25 mm. Suurempaan aukkokokoon siirryttiin, jos materiaali ei valunut vapaasti aukon läpi. Ensimmäisen testiryhmän jälkeen päädyttiin käyttämään vain 25 mm aukkoa, jotta saatiin vertailukelpoisia tuloksia sekä mahdollisimman monelle materiaalille tulos kyseisestä testistä. Käytetty suppilo oli metallinen. Kokeessa suoritettiin kullekin materiaalille kolme toistoa.

Valumiskeon kulman mittaus aloitettiin mittaamalla noin 150 ml materiaalia metalliseen suppiloon varovasti materiaalin puristumisen ehkäisemiseksi. Valuvuustestin tulosten perusteella materiaaleille määritettiin sopivan kokoinen suppilon aukko ja

pakkosyöttäjän tarve. Kun materiaali oli valunut suppilosta tasaiseksi keoksi, mitattiin laitteeseen integroidun laserin avulla valumiskeon kulma. Käytetty suppilo oli metallinen. Kokeessa jokaiselle materiaalille suoritettiin kolme toistoa.

Kaato- ja tärytiheystestissä 50 grammaa tutkittavaa materiaalia kaadettiin varovaisesti 250 ml mittalasiin ja kaatotilavuus kirjoitettiin ylös. Sen jälkeen materiaalia tärytettiin ensin 10 kertaa, sitten 500 kertaa ja vielä lopuksi 1250 kertaa. Jokaisen täryttelyn välissä tilavuus kirjattiin ylös. Jos 1250 täryttelykerran jälkeen näytteen tilavuus oli muuttunut 500 täryttelykerran tilavuuteen nähden yli 2 ml, jatkettiin täryttelyä vielä toiset 1250 kertaa. Jos ero oli edelleen yli 2 ml, täryteltiin näytettä vielä 1250 kertaa jne. Kaato- ja tärytiheystestin näytteiden punnitukseen käytetty vaaka oli Mettler PM 4600 DeltaRange (Mettler Toledo, Ohio, USA). Laktoosi < 10 μm , parasetamoli ja ibuprofeeni seulottiin ennen testiä 1 mm seulalla niiden agglomeroitumistaipumuksen takia. Kokeessa jokaiselle materiaalille suoritettiin kolme toistoa.

10.5 Tilastolliset menetelmät

Tulosten analysointiin käytettiin pääkomponenttianalyysia, jotta saatiin pääteltyä, minkälaiset materiaalit kukin FT4:n testi erottelee toisistaan. Lisäksi pääkomponenttianalyysin avulla haluttiin selvittää, mitkä testit kannattaa suorittaa tietyn tyyppiselle materiaalille. Pääkomponenttianalyysi tehtiin käyttämällä ohjelmaa Minitab 17 Statistical Software (Minitab, USA).

Pääkomponenttianalyysiin valittiin mukaan neljä ensimmäistä komponenttia, sillä nämä komponentit selittivät tarpeeksi vaihtelevuudesta (> 0,858). Loput komponentit olivat lähinnä kohinaa, jolla ei ole merkitystä. Muuttujien vaihtelevuudessa yli (+/-) 0,3 arvoja pidettiin merkittävinä ja niitä tarkasteltiin analyysissa.

11 TULOKSET

11.1 Kirjaston luominen FT4-jauhereometrin eri menetelmien pohjalta ja kyseisten menetelmien soveltuvuus materiaaleille

FT4:n menetelmistä, morfologista, LDP:stä, SEM:istä, aukon läpi valumisesta ja tärytiheydestä saatujen tuloksien avulla tutkittavista materiaaleista luotiin kirjasto. Jokaiselle materiaalille suoritettiin jokainen testi samalla tavalla vertailukelpoisuuden takaamiseksi. Luotu kirjasto materiaaleista on kokonaisuudessaan liitteenä 1. Tutkimuksen FT4-testit, niille soveltuvat materiaalit sekä testien mahdolliset hyvät ja huonot puolet ovat koottuna taulukossa 8.

Taulukko 8. Tutkimuksen FT4-testit, niille soveltuvat materiaalit sekä testien mahdolliset hyvät ja huonot puolet.

FT4-testi	Testi-säiliö	Materiaalit (joille sopii / ei sovi)	Testin hyvät puolet	Testin huonot puolet
Aeraatio	50 mm	<ul style="list-style-type: none"> - Tarvitsee korkeita ilmannopeuksia pyöreän säännöllisten materiaalien, esim. pellettien, kanssa - Hyvin kevyet materiaalit saattavat pöllähtää ulos mittaussäiliöstä 	<ul style="list-style-type: none"> - Saa erotettua ilmalla kyllästyvät materiaalit materiaaleista, joihin ilma ei vaikuta - Voi tutkia ilman vaikutusta prosesseissa 	<ul style="list-style-type: none"> - Materiaalien mahdollinen pöllähtely säiliöstä
Rep + Vfr	50 mm	<ul style="list-style-type: none"> - Lapa murskaa suuria pellettejä eikä mahdu kulkemaan säiliössä asianmukaisesti 	<ul style="list-style-type: none"> - Perusvaluvuus-testi - Saa monta erilaista parametriä → auttavat muiden testien tulkinnassa - Stabiilisuusindeksi osoittaa, jos materiaalin valumisluonne muuttuu useamman toiston myötä (vaikuttaa muiden FT4:n testien tulkintaan) 	<ul style="list-style-type: none"> - Hidas mittaus - Tulosten tulkitseminen voi olla vaikeaa
Permeabiliteetti	50 mm	<ul style="list-style-type: none"> - Hyvin kevyet materiaalit saattavat pöllähtää ulos mittaussäiliöstä - Ilma kulkee pellettien välistä 	<ul style="list-style-type: none"> - Nopea mittaus erottelemaan kohesiiviset ja ei-kohesiiviset materiaalit toisistaan 	<ul style="list-style-type: none"> - Materiaalien mahdollinen pöllähtely säiliöstä
Kokoonpuristuvuus	25 mm	<ul style="list-style-type: none"> - Soveltuu kaikille tutkituille materiaaleille 	<ul style="list-style-type: none"> - Nopea mittaus erottelemaan kohesiiviset ja ei-kohesiiviset materiaalit toisistaan 	<ul style="list-style-type: none"> - Näyte menee pilalle puristuttuaan kokoon
Murtokammio	50 mm	<ul style="list-style-type: none"> - Ei sovellu pelleteille eikä rakeille 	<ul style="list-style-type: none"> - Luokittelee kohesiivisiä materiaaleja valuvuutensa puolesta 	<ul style="list-style-type: none"> - Tuloksiin helposti vaihtelevuutta ja niihin suhtauduttava varauksella

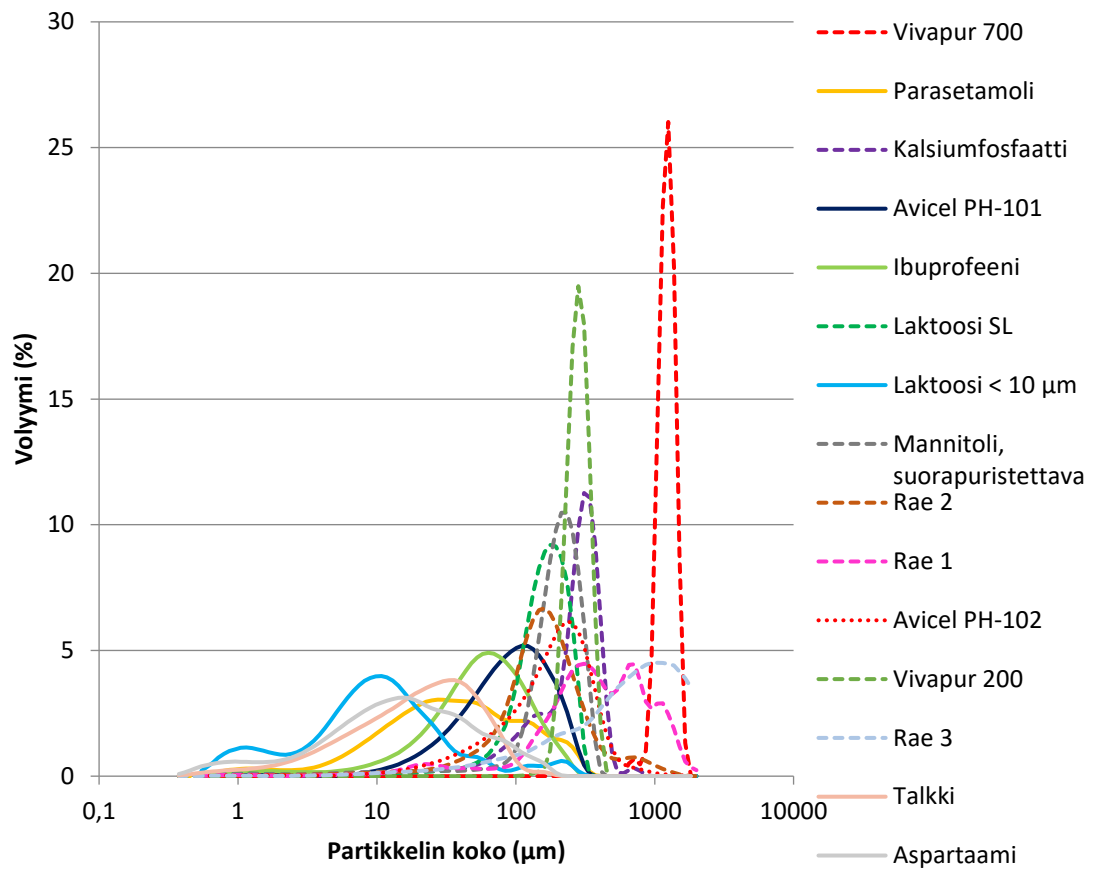
11.1.1 Partikkelikoko

Kuvassa 11 on kaikkien tutkittujen materiaalien LDP:llä mitatut partikkelikokojakaumat. Liitteenä 3 ja taulukossa 9 on kaikkien tutkittujen materiaalien morfologilla mitatut partikkelikokojakaumat. D10-arvo tarkoittaa halkaisijaa, jossa 10 % näytteen massasta koostuu tätä pienemmistä partikkeleista. D50-arvo taas tarkoittaa halkaisijaa, jossa 50 % näytteen massasta koostuu tätä pienemmistä partikkeleista ja 50 % näytteen massasta tätä suuremmista partikkeleista. D90-arvo on halkaisija, jossa 90 % näytteen massasta koostuu tätä pienemmistä partikkeleista. Span-arvo kuvaa jakauman leveyttä:

$$Span = \frac{D90 - D10}{D50} \quad (7)$$

LDP:n ja morfologin partikkelikokojakaumat materiaaleille eivät ole täysin samanlaisia johtuen menetelmien erilaisesta toimintatekniikasta. Kuitenkin molemmat tekniikat asettavat materiaalit partikkelikokojakaumansa puolesta suunnilleen samaan järjestykseen. Partikkelikokojakaumista voi nähdä, että kirjastoon onnistuttiin valitsemaan tavoitteen mukaisesti partikkelikokojakaumaltaan erilaisia materiaaleja.

Morfologista saatu kumulatiivinen partikkelikokojakauma rae 3:lle ei ole täysin edustava, sillä suurimmat partikkelit eivät ole rekisteröityneet partikkelikokojakauman kuvaajaan. Laite on saattanut jättää suurimmat partikkelit pois epäedustavan värjäyksen takia. Voi myös olla, että näyte ei ole ollut edustava ja täten suurimpia partikkeleja ei ole sattunut alueelle, josta morfologi on kuvannut näytteen partikkeleja.



Kuva 11. Tutkittujen materiaalien partikkelikokojakaumat mitattuna LDP:llä.

Taulukko 9. Tutkittujen materiaalien partikkelikokojakaumat mitattuna LDP:llä ja Morfologilla. LDP-tulokset ovat kolmen toiston keskiarvoja (\pm SD).

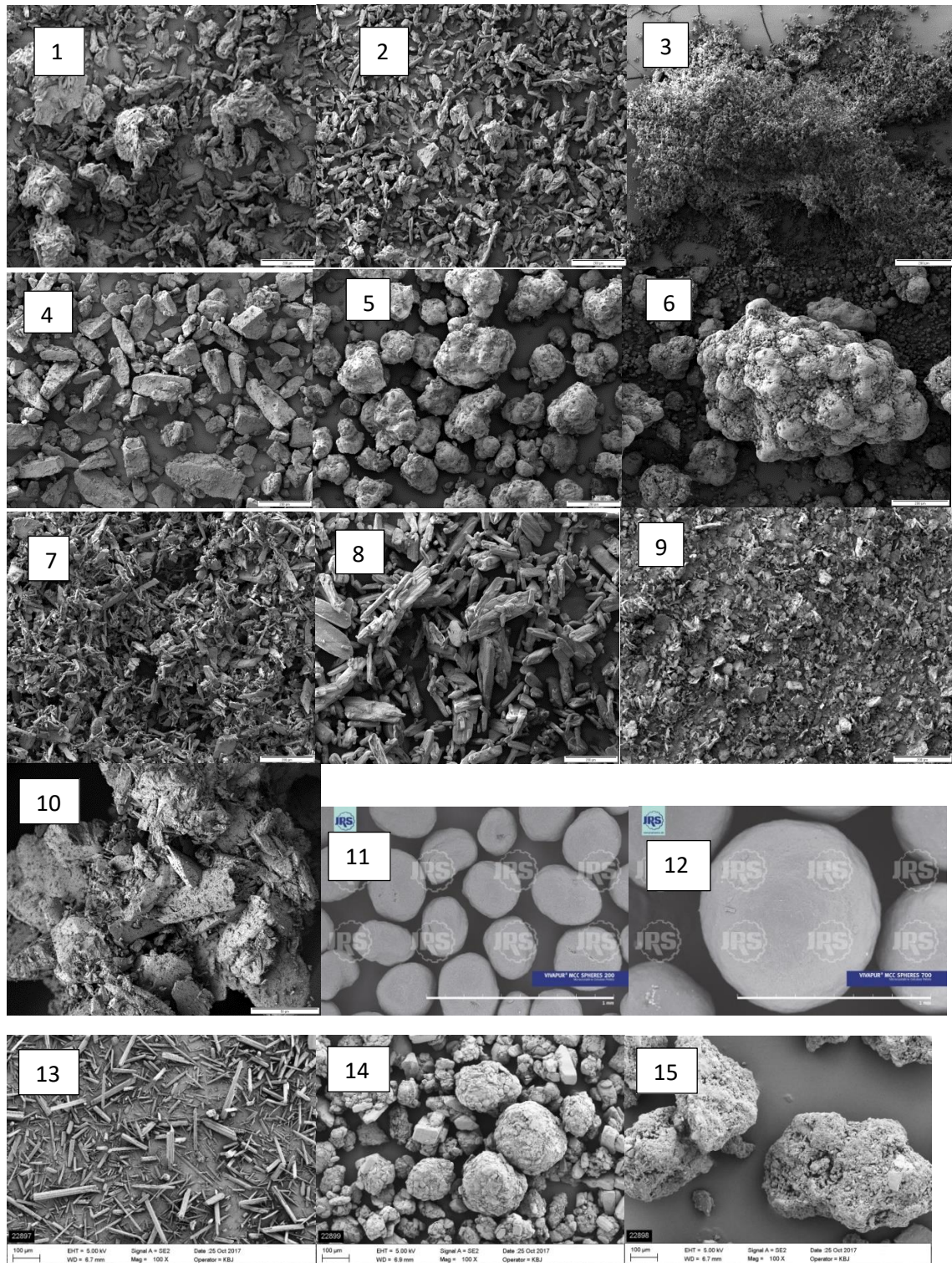
Materiaali	D10 (μm)		D50 (μm)		D90 (μm)		Span	
	LDP	Morf.	LDP	Morf.	LDP	Morf.	LDP	Morf.
Avicel PH-102	36 \pm 0,6	43	135	121	268 \pm 2,1	240	1,7	1,6
Avicel PH-101	21 \pm 0,4	32	66 \pm 0,5	82	144 \pm 0,8	141	1,9	1,3
Laktoosi < 10 μm	1	8	7 \pm 0,4	17	30 \pm 11,1	52	4	2,6
Laktoosi SL	56 \pm 1	77	117 \pm 0,4	127	180 \pm 0,9	184	1,1	0,8
Parasetamoli	5 \pm 0,1	28	25 \pm 0,3	89	112 \pm 1,6	171	4,3	1,6
Mannitoli DC	74 \pm 3,2	90	147 \pm 1	148	218 \pm 1,2	215	1	0,9
Kalsiumvety-fosfaatti, an	58 \pm 1,2	57	199 \pm 1,6	290	287 \pm 9,6	292	1,2	0,8
Ibuprofeeni	11 \pm 0,5	39	41 \pm 0,9	112	100 \pm 1	183	2,2	1,3
Talkki	4 \pm 0,1	11	22 \pm 0,2	33	65 \pm 0,1	83	2,7	2,2
Aspartaami	3 \pm 0,1	12	16 \pm 0,3	39	73 \pm 1,6	85	4,5	1,9
Rae 2	44 \pm 0,7	80	113 \pm 1	118	258 \pm 7	181	1,9	0,9
Rae 1	79 \pm 3,3	26	274 \pm 7,6	141	779 \pm 19,5	231	2,6	1,5
Rae 3	103 \pm 2,2	44	665 \pm 11,8	173	1568 \pm 17,6	416	2,2	2,2
Vivapur 200	229 \pm 1,6	226	295 \pm 0,5	284	370 \pm 10,5	342	0,5	0,4
Vivapur 700	730 \pm 2,1	797	885 \pm 3,7	891	1043 \pm 15,4	1007	0,4	0,2

11.1.2 Partikkelimuoto

Kuvassa 12 on tutkittujen materiaalien SEM-kuvat. Tutkitut materiaalit edustavat hyvin erilaisen partikkelimuodon omaavia materiaaleja. Tutkittujen materiaalien morfologia selittää useita FT4:llä saatuja tuloksia, joten morfologioiden tunteminen on tärkeää.

Parhaiten valuvat säännölliset ja isokokoisista partikkeleista koostuvat materiaalit. Lisäksi pyöreän muotoiset partikkelit valuvat yleensä kulmikkaita partikkeleja paremmin. Pienet ja epäsäännölliset partikkelit taas valuvat huonoiten, sillä niillä on enemmän partikkelien välisiä mekaanisia ja Van der Waals interaktioita suuremmasta pinta-tilavuussuhteesta johtuen (Kaerger ym. 2004). Myös liuskamaiset, neulasmaiset ja hiutalemaiset partikkelit valuvat huonosti.

Ei-kohesiivisista materiaaleista Vivapur 200 ja 700 -pelletit ovat säännöllisen pyöreitä. Mannitoli, rae 1, rae 2 ja rae 3 ovat pellettejä hieman epäsäännöllisempiä. Kalsiumvetyfosfaatin partikkelit ovat epäsäännöllisiä ja laktoosi SL koostuu kulmikkaista partikkeleista. Kohesiivisista materiaaleista Avicel-laadut koostuvat epäsäännöllisistä partikkeleista. Laktoosi < 10 µm :n partikkelit ovat huokoisia ja epäsäännöllisiä. Talkki on hiutalemainen ja aspartaami neulasmainen partikkelimuodoltaan. Parasetamolin partikkelit ovat liuskamaisia ja neulasmaisia. Myös ibuprofeenin partikkelit ovat liuskamaisia.



Kuva 12. SEM-kuvat tutkituista materiaaleista: 1) Avicel PH-102, 2) Avicel PH-101, 3) Laktoosi alle 10 μm , 4) Laktoosi SL, 5) Mannitoli, suorapuristettava, 6) Rae 1, 7) Parasetamoli, 8) Ibuprofeeni, 9) Talkki, 10) Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön. Kuvat 1-9 100-kertainen suurennos ja kuva 10. 500-kertainen. 11) Vivapur 200 ja 12) Vivapur 700 (Kuvat: JRS-Pharma). 13) Aspartaami, 14) Rae 2, ja 15) Rae 3 100-kertaisella suurennoksella (Kuvat: Particle Analytics).

11.1.3 Aukon läpi valuminen

Taulukossa 10 on esitetty ensimmäisen testiryhmän tulokset aukon läpi valuminen -testistä. Tulos hylättiin, jos jauhe ei valunut kokonaan ulos suppilosta. Jos materiaali ei valunut suurimmastakaan (25 mm) suuttimesta, näytteen valumisaika on Euroopan farmakopean mukaan ääretön. Ensimmäisen testiryhmän tulosten perusteella päädyttiin testaamaan jokainen materiaali vain 25 mm aukolla, jotta tulokset ovat vertailukelpoisia ja mahdollisimman monelle materiaalille saatiin tulos testistä.

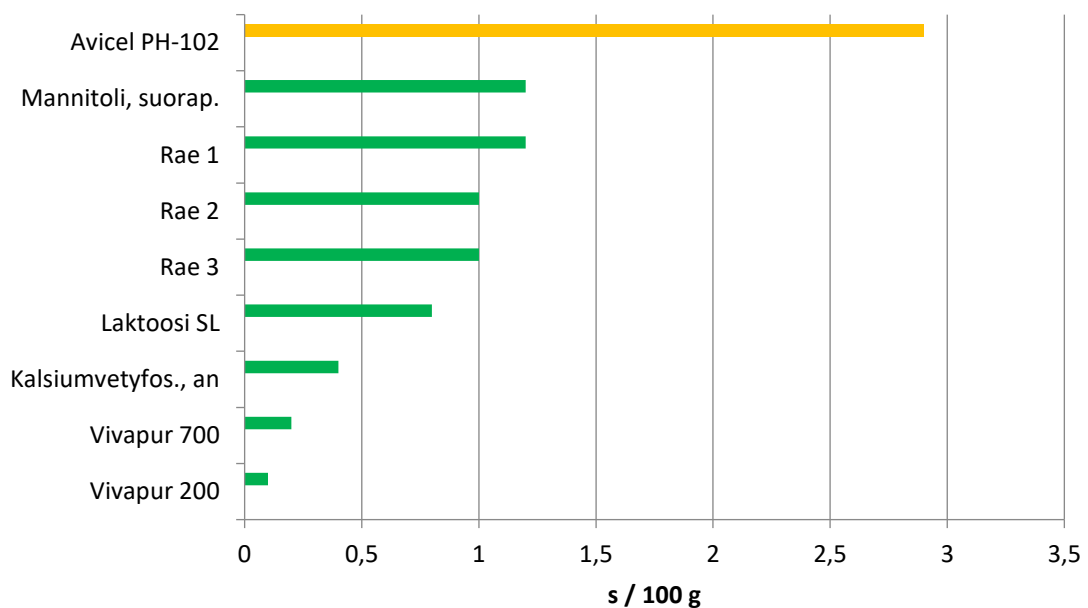
Taulukko 10. Ensimmäisen testiryhmän materiaalien valuvuustulokset. Valuvuusmittaukset suoritettiin kolmella eri suppilon aukkokoolalla (10, 15 ja 25 mm). Esitetyt ajat ovat kolmen toiston keskiarvoja.

MATERIAALI	VALUVUUS	MITTAUSOLOSUHTEET
Avicel PH-102	25 mm: 2,9 s/100g	23,5 °C; 33 %RH
Avicel PH-101	Ääretön	23,5 °C; 33 %RH
Laktoosi < 10 µm	Ääretön	22,7 °C; 43 %RH
Laktoosi SL	10 mm: 18 s/100g 15 mm: 5,4 s/100g 25 mm: 0,8 s/100g	23,3 °C; 50,6 %RH

Apuaineiden Avicel PH-101 ja PH-102 tulokset heijastelevat aiempien tutkimuksien tuloksia. Doelker tutkimusryhmineen (1995) käytti värähtelevää suppilotekniikkaa kyseisten Avicel-laatuojen tutkimiseen, koska muuten kyseiset materiaalit eivät valuneet vapaasti ulos 8 mm suppilosta. Schüssele ja Bauer-Brandl (2003) havaitsivat myös, että Avicel PH-102 ei valu vapaasti ulos lasisuppilosta suoritettaessa Euroopan farmakopean mukainen valuvuustesti. Tutkimuksen tulos erosi tämän tutkimuksen tuloksesta 25 mm testin osalta. Käytetty suppilon materiaali (metalli, lasi) voi selittää eroavan tuloksen. Lisäksi tuloksiin vaikuttaa suuresti se, kuinka testin suorittaja käsittelee materiaalia ja kaataa sen suppiloon. Saatuihin testituloksiin saattaa myös vaikuttaa testin aikana vallinneet hieman kosteat olosuhteet Avicel-laatuojen ollessa hygroskooppisia. Saadut tulokset eivät olleet kovin toistettavia, mikä osoittaa näytteen asettelun merkityksen sekä Avicel-laatuojen epäsäännöllisen morfologian.

Hyvin hienojakoinen laktoosi ($< 10 \mu\text{m}$) ei valunut suurimmankaan aukon läpi, joten sen valuvuus on ääretön mittausten perusteella. Hyvin hienojakoiset jauheet ovat yleensä kohesiivisiä, minkä takia ne valuvat huonosti. Lisäksi hienojakoinen laktoosi paakkuuntui helposti testin aikana.

Testistä saadut tulokset ovat kaiken kaikkiaan intuitiivisia (Kuva 13). Materiaalit jakautuvat neljään eri valuvuusluokkaan; alle sekunnissa valuvat, hieman yli sekunnissa valuvat, useammassa sekunnissa valuvat ja äärettömästi valuvat. Testi erottelee hyvin valuvat materiaalit toisistaan. Huonosti valuvia materiaaleja testi ei kuitenkaan kykene erottelemaan toisistaan, sillä ne eivät valu ollenkaan ulos suppilosta. Testiä ei olekaan tarkoitettu huonosti valuvien materiaalien testaamiseen.



Kuva 13. Materiaalien valuminen ulos 25 mm aukon suppilosta. Muiden tutkittujen materiaalien valuvuus oli ääretön.

Kaikkien tutkimuksen valuvuustestien tuloksissa on hyvä huomioda, että materiaalit säilytettiin ennen mittauksia muovipusseissa eikä materiaaleja konditioitu ennen mittauksia. Tosin materiaalit olivat kaikki samanlaisissa muovipusseissa ja ne säilytettiin samoissa olosuhteissa ennen mittauksia. Muovipussit saattavat tehdä materiaaleista sähköisiä, mikä saattaa vaikuttaa saatuihin valuvuustuloksiin paljonkin.

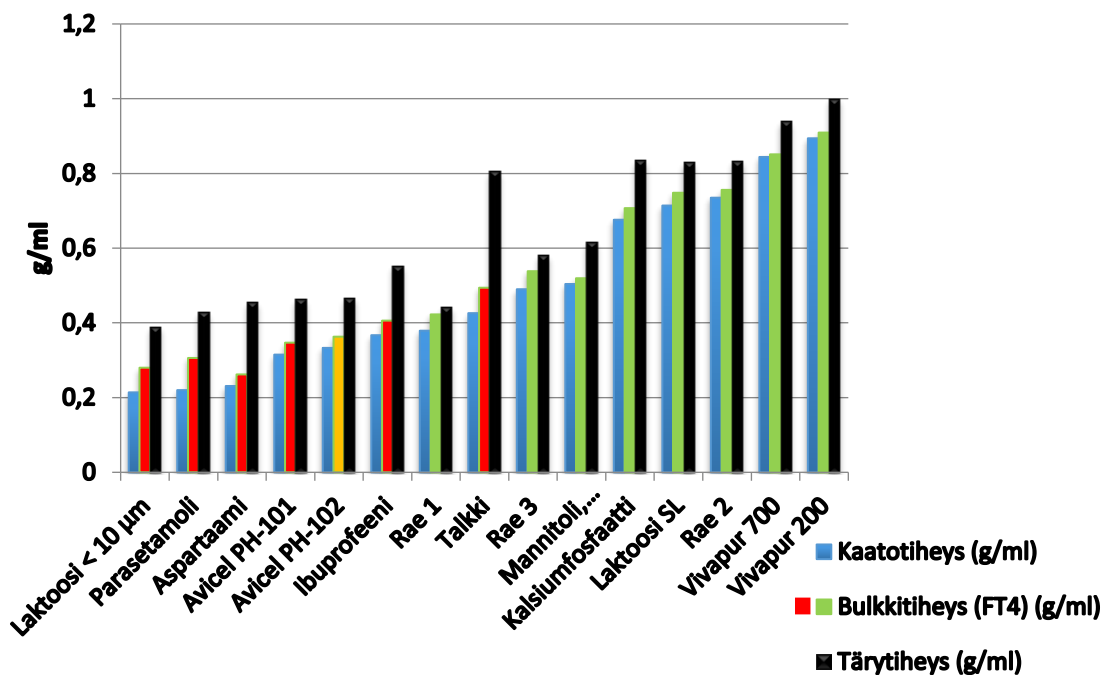
Lisäksi testien tuloksiin vaikuttavat mittausten aikana vallinneet lämpötila ja kosteus. Kaikkien testien mittaolosuhteet ovat liitteessä 1.

Valuvuutta tutkittiin myös valumiskeon kulman avulla, mutta kyseisestä testistä päätettiin luopua ensimmäisen testiryhmän mittausten jälkeen laitteiston puuttuvan osan ja tästä johtuvien epäluotettavien tulosten takia. Puuttuvan osan takia jauhekeko ei muodostunut keskelle alustaa. Lisäksi muut testit antoivat tarpeeksi tietoa, joten valumiskeon kulma ei tuottanut juurikaan lisäarvoa tutkimukseen. Valumiskeon kulman tulokset ensimmäisen testiryhmän materiaaleille ovat liitteessä 1.

11.1.4 Tiheys

Saaduista tuloksista ilmenee, että FT4:n esikäsitelty bulkkitiheys on aina suurempi kuin kaatotiheys (Kuva 14). FT4:n bulkkitiheys mitataan esikäsitellyn jälkeen. Esikäsitelly saakin materiaalin järjestäytymään tiiviimmin. Tärytiheys taas on jokaisen materiaalin kohdalla suurempi kuin FT4:n esikäsitelty bulkkitiheys, mikä johtuu materiaalin pakkautumisesta täryttelyn aikana.

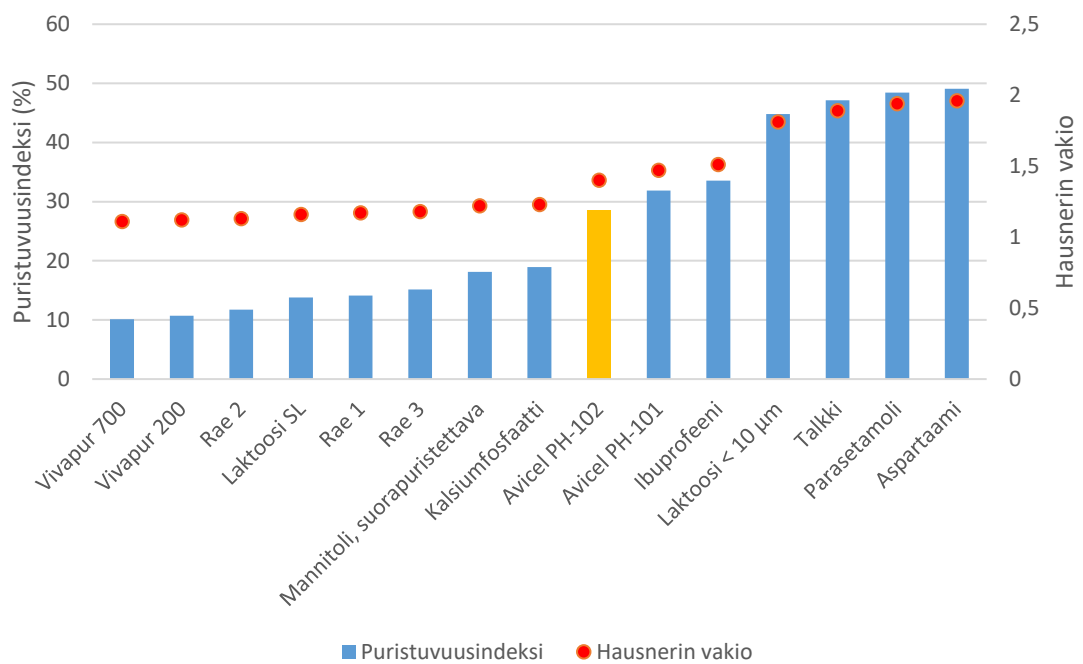
Pääasiassa kohesiivisilla materiaaleilla on pienempi kaato-, täry- ja bulkkitiheys kuin ei-kohesiivisilla materiaaleilla. Poikkeuksena tästä on talkki, joka pakkautuu hiutalemaisen partikkelimuotonsa takia hyvinkin tiiviisti. Kohesiivisilla materiaaleilla kaato- ja FT4:n bulkkitiheyden välillä on suurempi ero kuin ei-kohesiivisilla materiaaleilla. Tämä johtuu materiaalien luonteesta sekä niiden asettelusta kaatotiheyden mittalaseihin. Kohesiivisilla materiaaleilla on partikkelien välissä enemmän ilmataskuja sekä mahdollisesti myös epäsäännöllisempi partikkelimuoto, mikä mahdollistaa partikkelien tiiviimmän järjestäytymisen esikäsitellyn seurauksena. Laajan partikkelikokojakauman omaavien rakeiden kaato- ja FT4:n bulkkitiheydet myös eroavat enemmän toisistaan kuin kapean partikkelikokojakauman omaavien materiaalien. Tämän selittää luultavasti se, että FT4:n esikäsitelyssä pienemmät partikkelit voivat järjestäytyä isompien partikkelien väliin ja täten materiaali pakkautuu tiiviimmin.



Kuva 14. Materiaalien kaato-, täry- ja FT4:llä saatu esikäsitelty bulkkitiheys. FT4:n esikäsitelty bulkkitiheys on Rep +VFR (50 mm) -, kokoonpuristuvuus (25 mm) - ja permeabiliteetti (50 mm) -testien esikäsiteltyjen bulkkitiheyksien keskiarvo.

Kaato- ja tärytiheystuloksista on laskettu puristuvuusindeksi ja Hausnerin vakio (Kuva 15). Ne luokittelevat tutkituista materiaaleista ei-kohesiiviset vähintään kohtalaisesti valuviksi. Tutkitut kohesiiviset materiaalit ovat tulosten perusteella huonosti valuvia. Puristuvuusindeksin ja Hausnerin vakion avulla saa luokiteltua hyvin valuvia materiaaleja esimerkiksi erinomaisesti, hyvin tai kohtalaisesti valuviksi, ja huonosti valuvia materiaaleja huonosti, hyvin huonosti tai todella huonosti valuviksi.

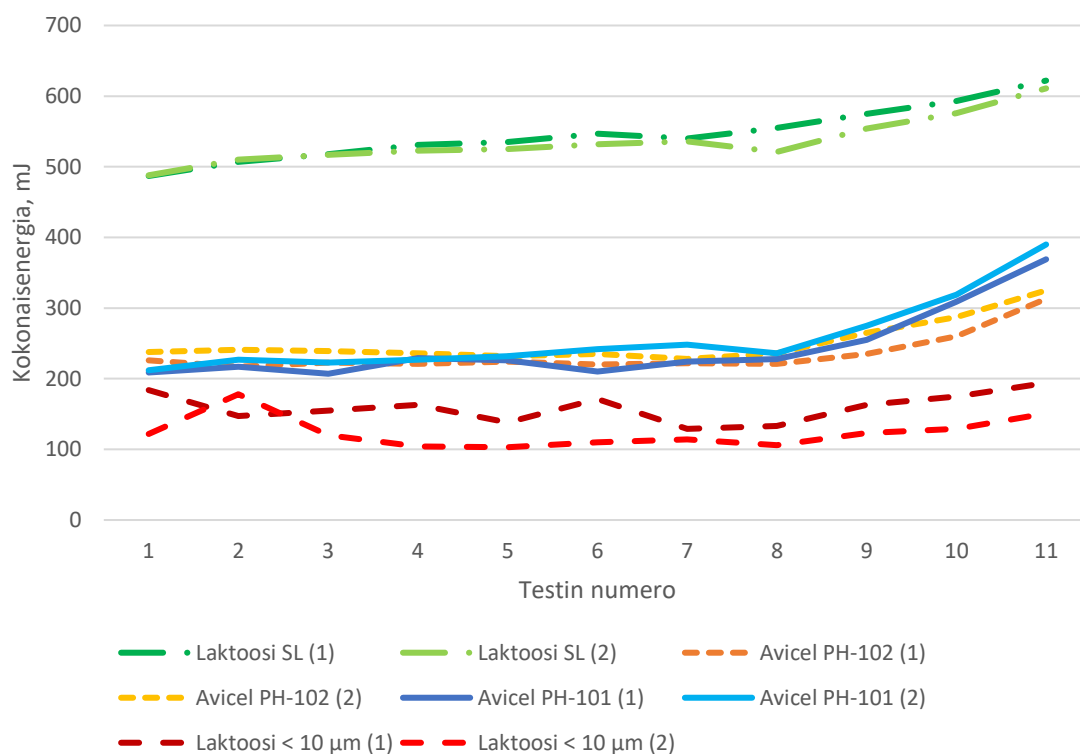
Mittalasit heiluivat tärytiheysmittausten aikana sivusuunnassa vääristäen tärytiheyden tuloksia, koska ylös- ja alaspäin suuntautuvaan täryttelyyn ei kohdistunut oikeaa voimaa. Lisäksi sivuttain heilumisen seurauksena oli vaikea lukea tuloksia, koska materiaali ei painunut tasaisesti mittalasissa, vaan enemmän toisesta reunasta. Tämä vääristää myös testin tuloksia. Lisäksi kaato- ja tärytiheyden tuloksiin vaikuttaa materiaalin asettelu mittalasiin. Materiaali voi puristua, jos sitä ei varovaisesti kaadeta mittalasiin. Testi on siis riippuvainen testin suorittajasta ja näytteen valmistuksesta.



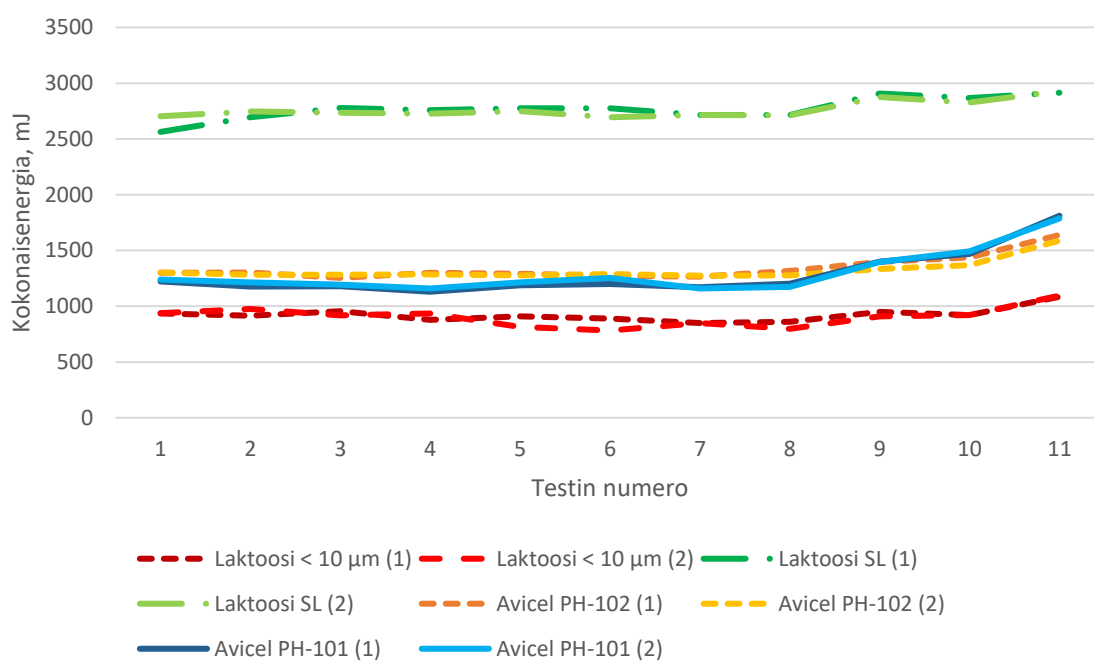
Kuva 15. Materiaalien puristuvuusindeksit ja Hausnerin vakiot. Puristuvuusindeksit ovat vasemmalla y-akselilla ja Hausnerin vakiot ovat oikealla y-akselilla.

11.1.5 Valuvuusenergia

Ensimmäisen testiryhmän tulosten perusteella havaittiin, että stabiilisuus ja vaihteleva valumisnopeus (Rep + VFR) –testissä 50 mm testisäiliö oli dynaamisempi ja toistettavampi kuin 25 mm testisäiliö (Kuvat 16 ja 17). 50 mm testisäiliö valittiinkin jatkotesteihin. Lisäksi ensimmäisen testiryhmän tuloksista havaittiin, että laktoosilaadut erottuivat hyvin Avicel-laaduista sekä toisistaan.

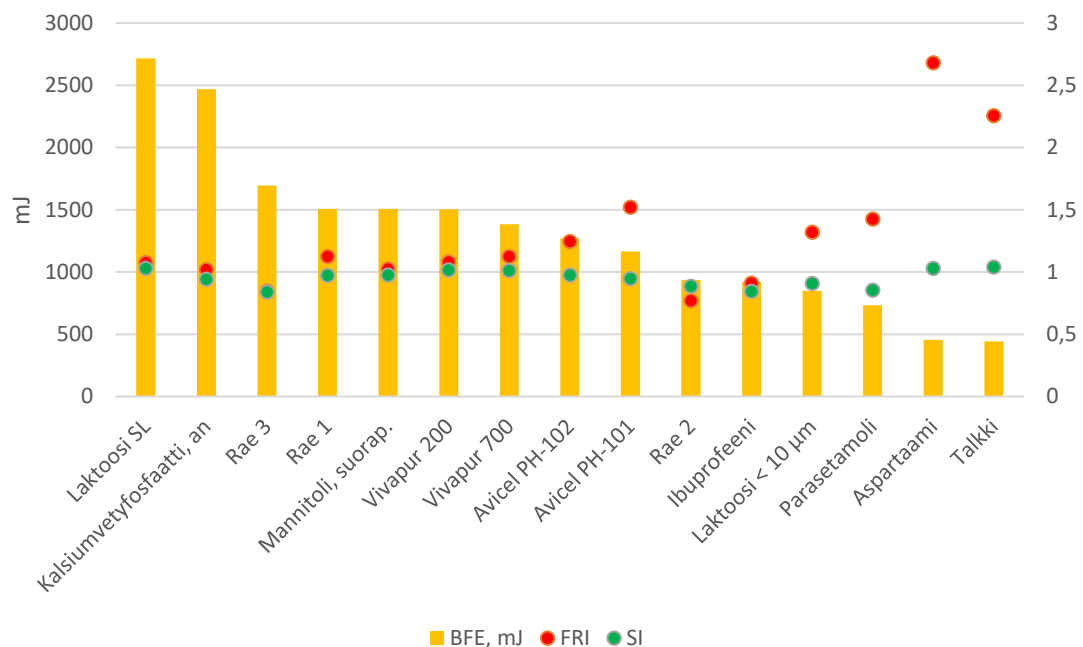


Kuva 16. 1. testiryhmän Rep + vfr -testin tulokset 25 mm testisäiliöllä. Kuvassa on esitetty kunkin testatun materiaalin kahden toiston tulokset.



Kuva 17. 1. testiryhmän Rep + vfr -testin tulokset 50 mm testisäiliöllä. Kuvassa on esitetty kunkin testatun materiaalin kahden toiston tulokset.

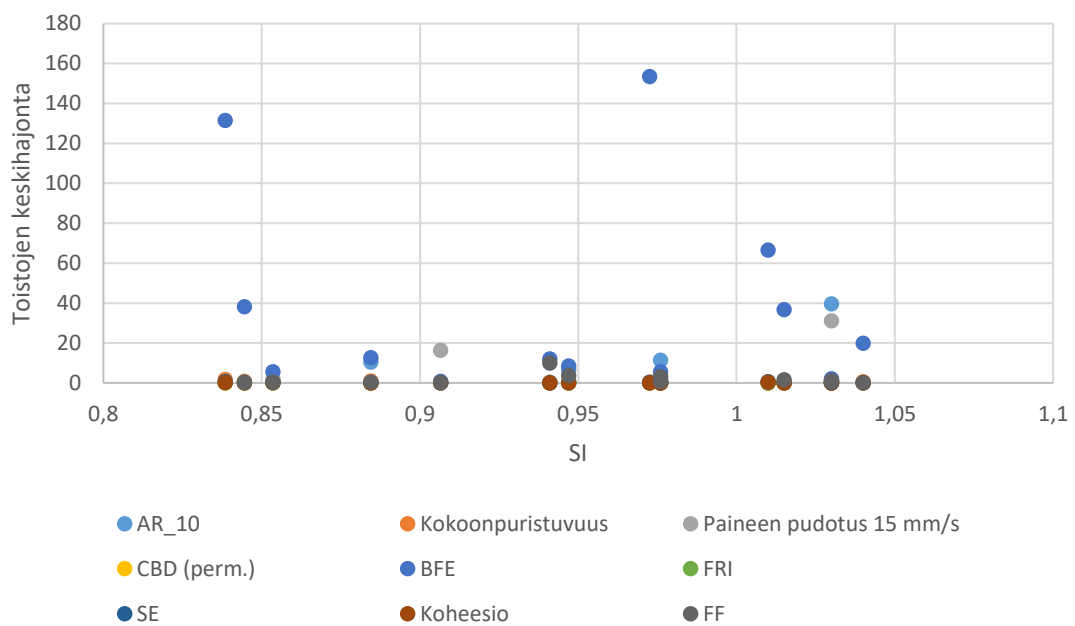
Kaikkien tutkittujen materiaalien tuloksista huomattiin, että ei-koheesiivisten materiaalien BFE-arvot ovat yhtä poikkeusta, rae 2:ta, lukuun ottamatta suurempia kuin koheesiivisten materiaalien saamat BFE-arvot (Kuva 18). Eräässä aiemmassakin tutkimuksessa on todettu ei-koheesiivisten materiaalien saavan koheesiivisiä materiaaleja suurempia BFE-arvoja (Kilbury ym. 2012). BFE-arvon avulla on siis käytännössä mahdollista erotella ei-koheesiiviset ja koheesiiviset materiaalit toisistaan, kunhan tiedetään, missä BFE-arvossa raja kulkee. Lisäksi muita testejä on hyvä käyttää tukemaan tuloksia, koska poikkeuksia, kuten rae 2, löytyy ja materiaalien saamat BFE-arvot riippuvat monista fysikaalisista ja ympäristön parametreista (Leturia ym. 2014).



Kuva 18. Tutkittujen materiaalien BFE-, SI- ja FRI- arvot. BFE-arvot ovat vasemmalla y-akselilla. SI- ja FRI-arvot ovat oikealla y-akselilla.

Materiaalien SI-arvot kuvastavat tutkittujen materiaalien olevan suhteellisen stabiileja ($SI \sim 1$). Rae 3, rae 2, ibuprofeeni ja parasetamoli ovat tutkituista materiaaleista vähiten stabiileja. Rae 3 ja rae 2 ovat molemmat rakeisia materiaaleja ja niiden instabiilisuus ($SI < 1$) saattaa johtua attritiosta. Ibuprofeeni ja parasetamoli ovat koheesiivisiä materiaaleja ja niiden instabiilisuus ($SI < 1$) johtuu luultavasti deagglomeraatiosta.

Näiden neljän epästabiilin materiaalin BFE-arvoja on tulkittava varoen, koska instabiilisuudesta johtuen saatu arvo ei välttämättä kuvaa jauheen valumista oikein. Rae 2:n epästabiilisuus voikin selittää, miksi sen BFE-arvo on niin matala verrattuna muihin ei-kohesiivisiin materiaaleihin. Mitatut SI-arvot eivät korreloineet toistojen keskihajontoihin (Kuva 19). SI-arvoja enemmän toistojen keskihajonnat riippuivat tehdystä testistä ja tutkitusta materiaalista. On hyvä huomata, että tutkimuksessa FT4:n mittauksille tehtiin pääasiassa vain kaksi toistoa.



Kuva 19. SI-arvot eivät korreloineet toistojen keskihajontoihin.

FRI kuvastaa materiaalien valumisenergian muutosta, kun valumisnopeutta (lavan kärjen nopeutta) vähennetään. Jos materiaali on SI-arvonsa puolesta epästabiili, vaikuttaa FRI-arvoon sekä jauheen epästabiilisuus että jauheen herkkyys muutoksille valumisnopeudessa. Rae 3, rae 2, ibuprofeeni ja parasetamoli olivat tutkituista materiaaleista epästabiileimpia, joten erityisesti kyseisten materiaalien saamiin FRI-arvoihin on suhtauduttava varoen.

Ei-kohesiivisten materiaalien valumisenergiaan valumisnopeuden vähentämisellä ei ole juuri vaikutusta. Kohesiivisten materiaalien, etenkin aspartaamin ja talkin,

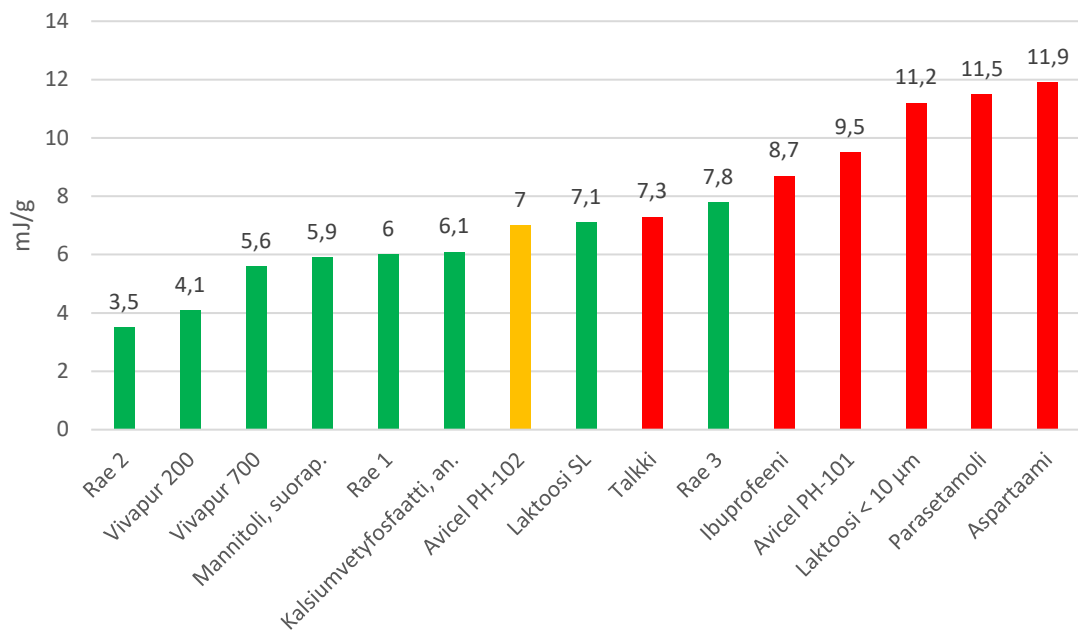
valumisenergiaan valumisnopeuden vähentämisellä on huomattava vaikutus. Kohesiiviset materiaalit ovatkin yleensä ei-kohesiivisiä materiaaleja herkempiä valumisnopeuden muutoksille johtuen pääasiassa niiden korkeammasta ilmapitoisuudesta. Freeman technologyn luokittelun mukaan tutkituista materiaaleista keskivertoherkkiä valumisnopeuden muutoksille ovat aspartaami, talkki ja Avicel PH-101 ($1,5 < \text{FRI} < 3,0$). Suurin osa tutkituista materiaaleista on kuitenkin epäherkkiä valumisnopeuden muutoksille ($\text{FRI} \sim 1$). Rae 3, rae 2 ja ibuprofeeni saavat FRI-arvoksi alle yhden, mikä selittyy luultavasti niiden epästabiilisuudella.

Avicel-laaduilla tutkittiin, erotteleeko FRI paremmin jauheet toisistaan, jos lavan kärjen hitaimmaksi nopeudeksi asetetaan standarditestiä (10 mm/s) hitaampi nopeus eli 5 mm/s. Näin pienellä lavan kärjen pyörimisnopeuden muutoksella ei kuitenkaan havaittu olevan vaikutusta Avicel-laatuja erottelukykyyneen (Taulukko 11). Leturia ym. (2014) totesivat FRI:n asettavan jauheet samaan järjestykseen kuin Hausnerin vakio. Tässä tutkimuksessa FRI ei kuitenkaan asettanut jauheita samaan järjestykseen Hausnerin vakion kanssa. Tämä voi selittyä sillä, että Hausnerin vakion tuloksiin vaikuttaa aina tekijä ja mittauksen aikana vallitsevat olosuhteet. Lisäksi Leturian ym. (2014) tutkimuksessa tutkitut jauheet eivät olleet farmaseuttisia.

Taulukko 11. Lavan kärjen nopeuden muuttaminen standarditestiä (10 mm/s) hitaammaksi, eli 5 mm/s, ei erotellut Avicel-laatuja paremmin toisistaan.

Materiaali	FRI (10 mm/s)	FRI (5 mm/s)
Avicel PH-101	1,52	1,51
Avicel PH-102	1,25	1,26

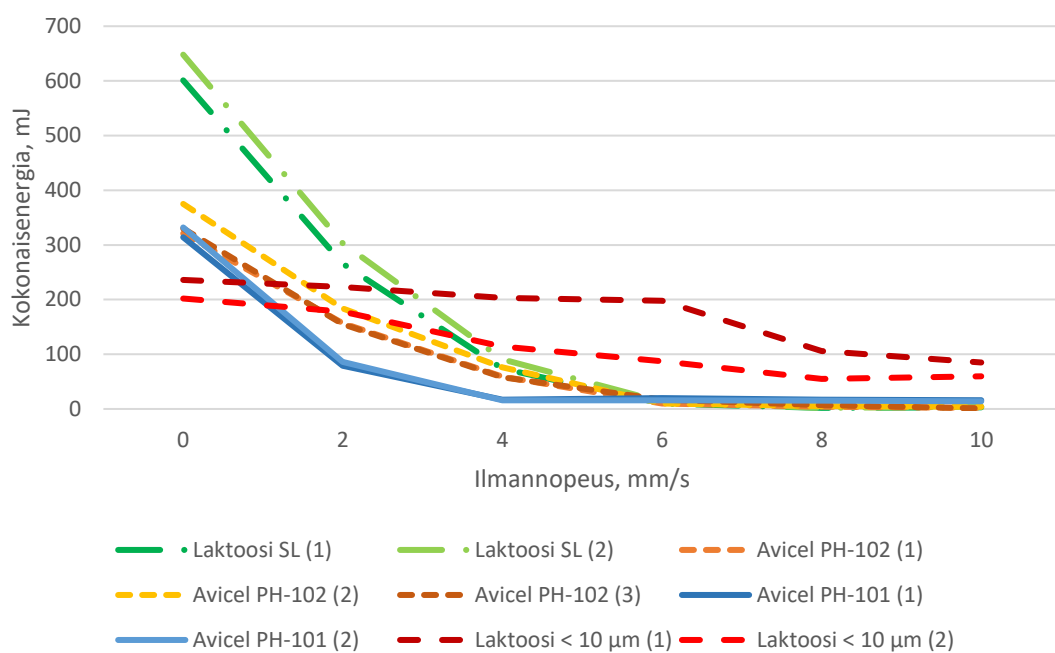
Ei-kohesiivisten materiaalien saamat SE-arvot ovat pääasiassa alhaisempia kuin kohesiivisten materiaalien saamat (Kuva 20). SE-tuloksia tukemaan on hyvä käyttää muitakin testejä, sillä SE-arvot riippuvat monista fysikaalisista ja ympäristön parametreista (Leturia ym. 2014). Rae 2:lla ja Vivapur 200:lla on alhainen koheesio saamansa SE-arvon perusteella ($\text{SE} < 5$) (Dudhat ym. 2017). Kohtuullinen koheesio on suurimmalla osalla tutkituista materiaaleista (SE-arvo 5-10). Hyvin kohesiivisiä ovat laktoosi $< 10 \mu\text{m}$, parasetamoli ja aspartaami ($\text{SE} > 10$).



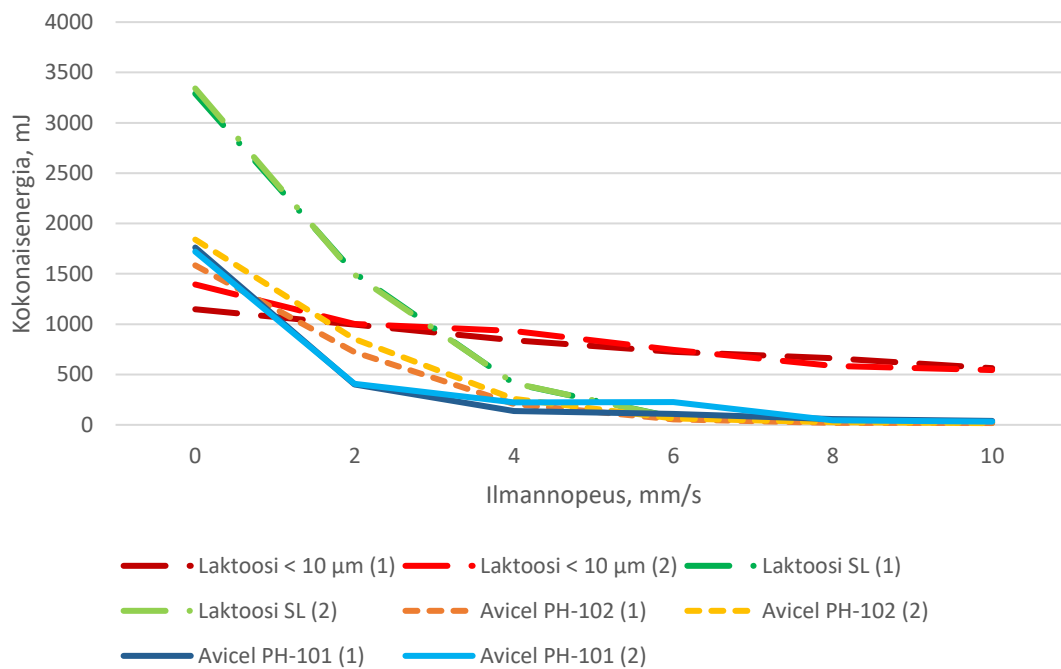
Kuva 20. Tutkittujen materiaalien SE-arvot (mJ/g).

11.1.6 Aeraatio

Ensimmäiselle testiryhmälle tehdyissä aeraatiotesteissä (25 ja 50 mm testisäiliöt) havaittiin, että 50 mm testisäiliöllä saatiin toistettavampia ja dynaamisempia tuloksia (Kuvat 21 ja 22). Molemmat laktoosilaadut erottuivat selvästi toisistaan sekä Avicel-laaduista. Avicel-laatuja ei saatu kunnolla erotettua toisistaan 50 mm säiliöllä, kun taas 25 mm säiliöllä ne erottuivat toisistaan paremmin. Tätä eroa testisäiliöiden välillä voi selittää Avicel-laatujen epäsäännöllinen morfologiakin.

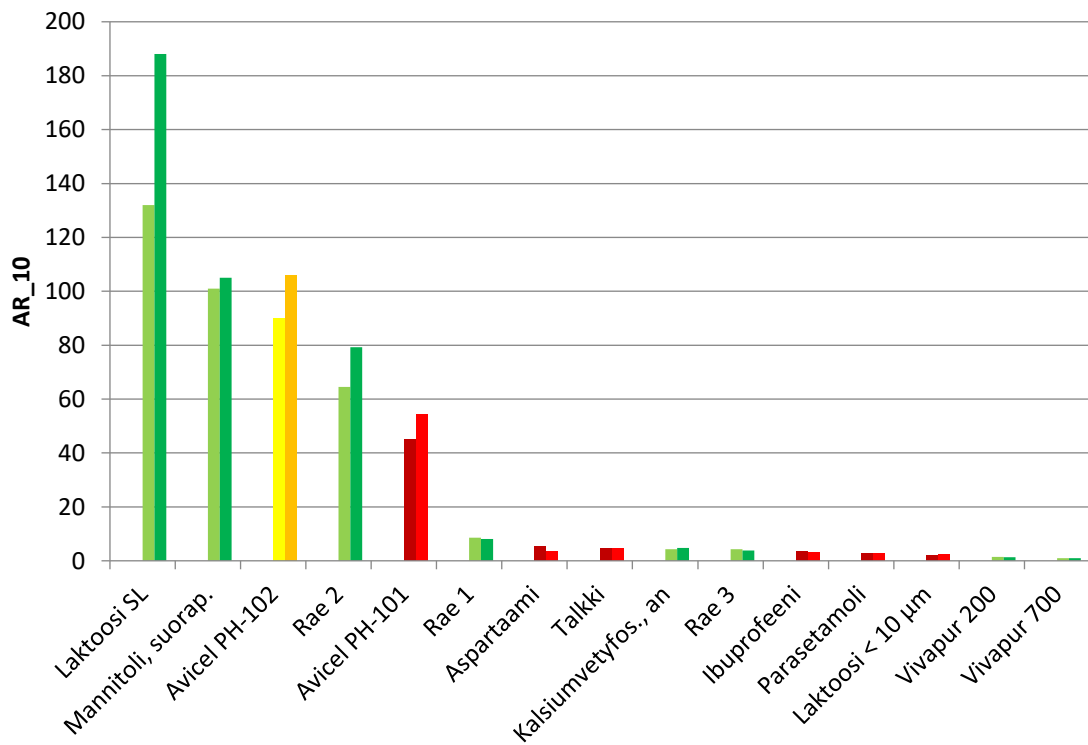


Kuva 21. 1. testiryhmän aeraatiotestin tulokset 25 mm testisäiliöllä. Kuvassa on esitetty kunkin materiaalin peräkkäiset toistot.



Kuva 22. 1. testiryhmän aeraatiotestin tulokset 50 mm testisäiliöllä. Kuvassa on esitetty kunkin materiaalin peräkkäiset toistot.

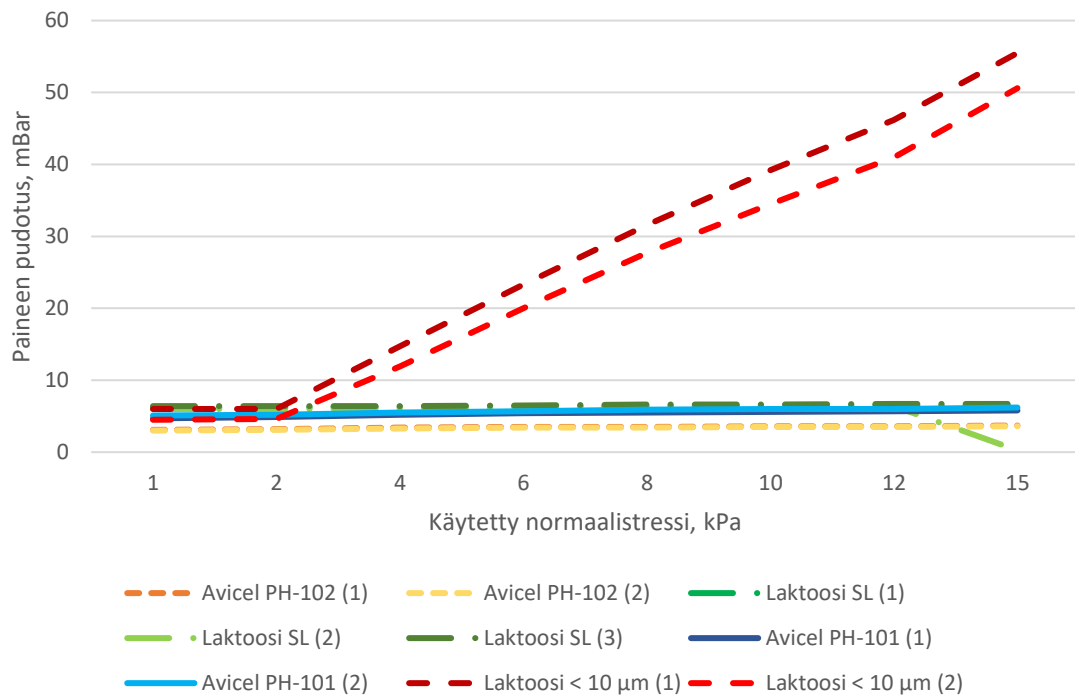
Freeman technologyn luokittelun mukaan tutkituista materiaaleista Avicel PH-101, rae 2, Avicel PH-102, mannitoli ja laktoosi SL ovat hyvin herkkiä aeraatiolle ja luultavasti myös fluidisoituvat ($AR \gg 20$) (Kuva 23). Näillä jauheilla on alhaiset kohesiiviset voimat sekä karkea tai epäsäännöllinen partikkelimuoto, mikä mahdollistaa turbulenssin ja partikkelien nostamisen ilman vaikutuksesta. Keskivertoherkkiä ($2 < AR < 20$) aeraatiolle ovat rae 1, aspartaami, talkki, kalsiumvetyfosfaatti, rae 3, ibuprofeeni, parasetamoli ja laktoosi $< 10 \mu m$. Useimmat jauheista ovat keskivertoherkkiä aeraatiolle yleisestikin. Ei-herkkiä aeraatiolle ovat puolestaan Vivapur 200 ja 700. Kyseiset pelletit ovat partikkelimuodoltaan säännöllisin pyöreitä, mistä johtuen ilma kiertää ne, eikä turbulenssia synny. Tarvitaankin suurempia ilmannopeuksia suspensoimaan kyseisten pellettien partikkelit ilmaan.



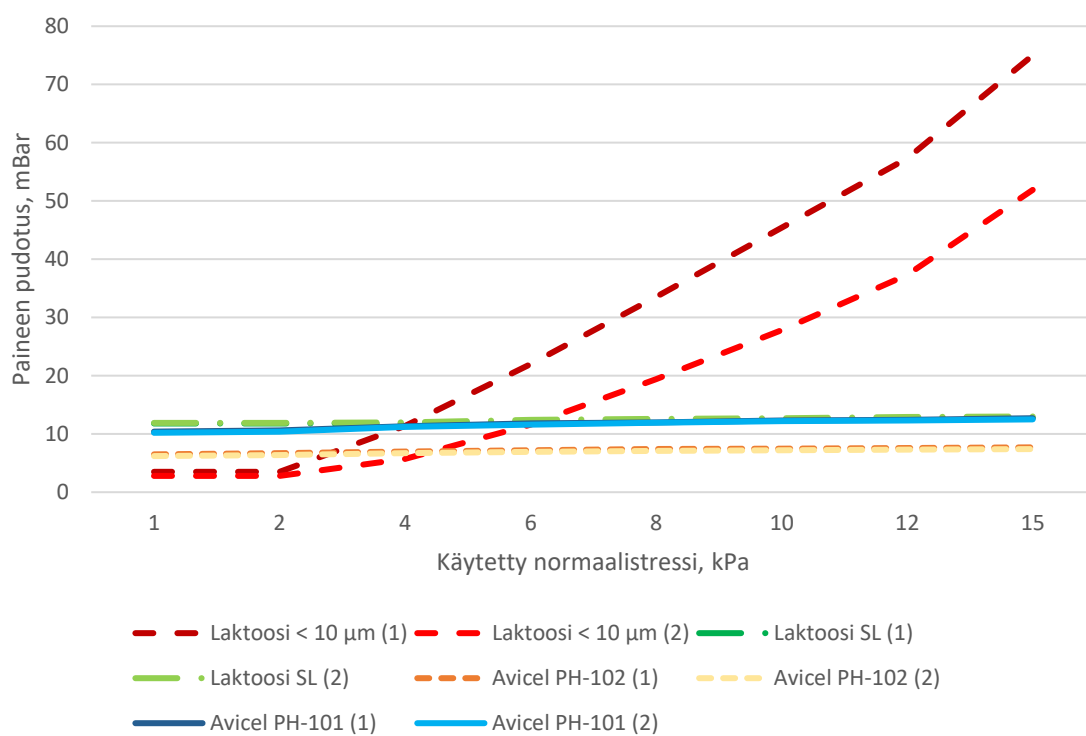
Kuva 23. Aeraatiotestin AR₁₀ –tulokset materiaaleille. Kuvassa on esitetty kunkin materiaalin peräkkäiset toistot.

11.1.7 Permeabiliteetti

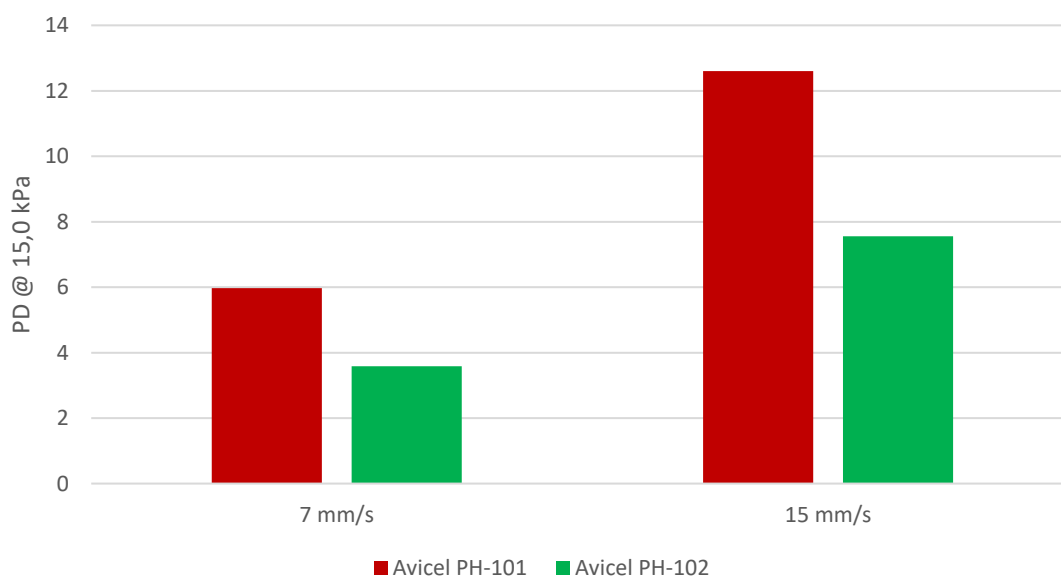
Ensimmäisen testiryhmän permeabiliteettitesteissä 50 mm testisäiliö osoittautui dynaamisemmaksi kuin 25 mm testisäiliö ilmannopeudella 15 mm/s (Kuvat 24 ja 25). Laktoosi SL:ää ja Avicel PH-101:tä ei kuitenkaan saatu erotettua toisistaan kummankaan testisäiliön permeabiliteettitestien perusteella. Ilmannopeus 2 mm/s antoi osalle aineista liian alhaisia tuloksia (paineen pudotus < 1), joten ilmannopeus nostettiin 15 mm/s. Lisäksi Avicel-laaduilla kokeiltiin ilmannopeutta 7 mm/s. Se kuitenkin erotteli laadut huonommin toisistaan kuin 15 mm/s, joten ilmannopeudella 15 mm/s jatkettiin testejä (Kuva 26).



Kuva 24. 1. testiryhmän tulokset permeabiliteettitestistä 25 mm testisäiliöllä. Kuvassa on esitetty kunkin materiaalin peräkkäiset toistot.

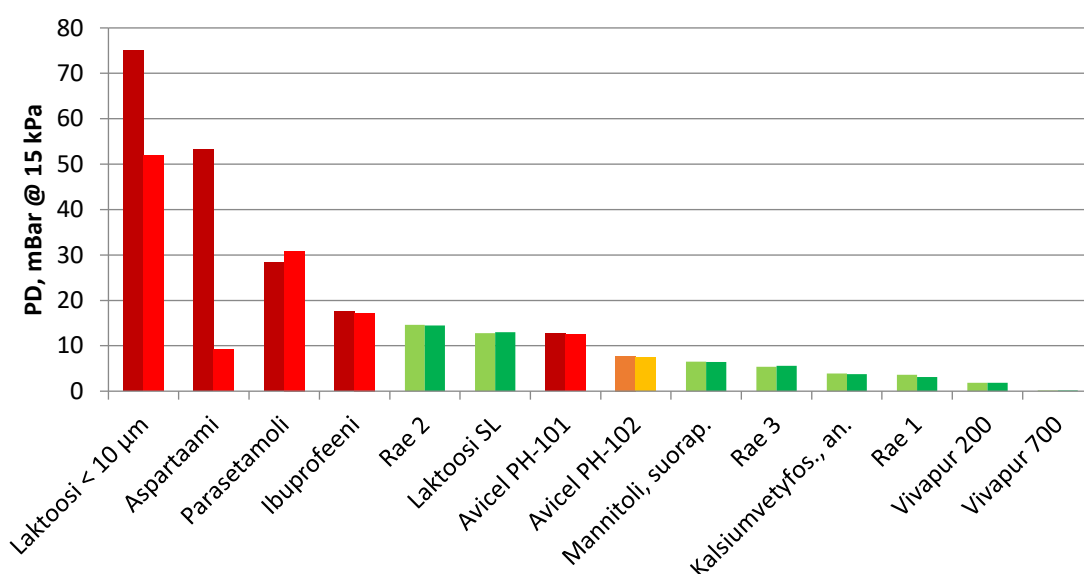


Kuva 25. 1. testiryhmän tulokset permeabiliteettitestistä 50 mm testisäiliöllä. Kuvassa on esitetty kunkin materiaalin peräkkäiset toistot.



Kuva 26. Avicel-laatuojen paineen pudotukset eri ilmannopeuksilla.

Kaikki tutkitut materiaalit huomioiden paineen pudotus -tulosten toistettavuus ei-koheesiivisillä materiaaleilla on hyvä (Kuva 27). Kohesiivisten materiaalien paineen pudotus -tulokset taas vaihtelevat suurestikin eri mittauskertojen välillä. Tämän selittää osittain suuri ilmannoisuus (15 mm/s), sillä koheesiiviset materiaalit, kuten talkki ja aspartaami, lensivät ulos mittaussäiliöstä kesken testin vääristäen tuloksia. Talkille ei kyseisellä ilmannoisuudella saatu edes mitattua paineen pudotusta, koska se lensi jokaisella kerralla ilman vaikutuksesta mittaussäiliöstä ulos.



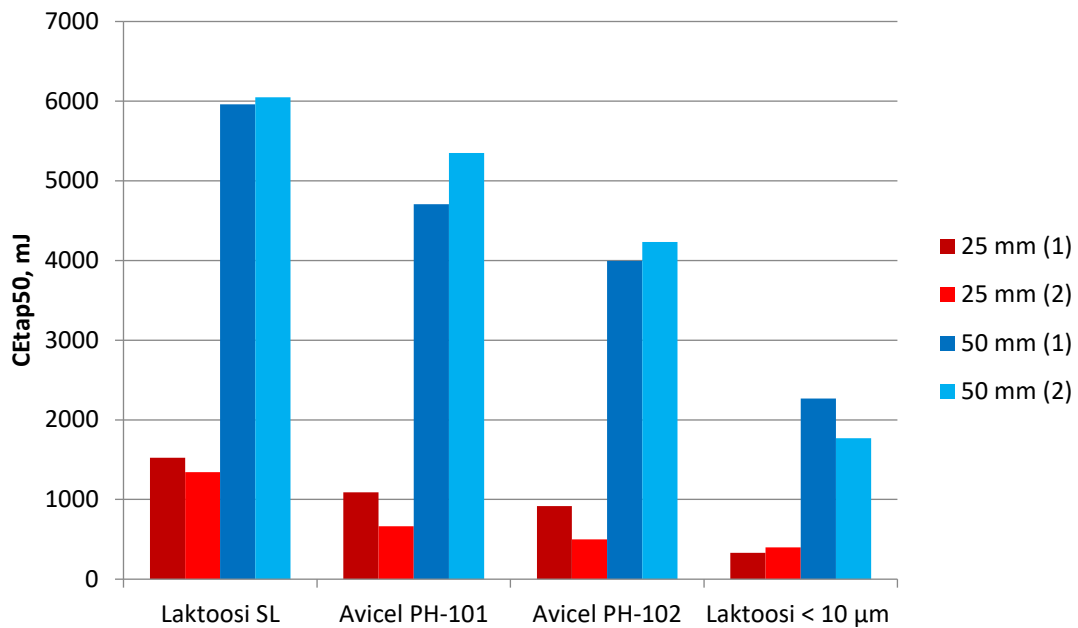
Kuva 27. Materiaalien paineen pudotukset (mBar) 15 kPa:n paineessa ilmannoisuudella 15 mm/s. Kuvassa on esitetty materiaalien rinnakkaiset mittaukset. Aspartaamin paineen pudotus -mittaus oli haastava, koska materiaali lensi ulos mittaussäiliöstä 15 mm/s ilmannoisuudella.

Kohesiivisten materiaalien paineen pudotukset ovat suurempia kuin ei-koheesiivisten materiaalien, koska kohesiivisten materiaalien partikkelien välissä on normaalisti vähemmän ja/tai hyvin pieniä aukkoja. Parhaiten läpäiseviä materiaaleja ovat rakeiset materiaalit ja erityisen läpäiseviä tutkimuksen perusteella ovat isokokoisista pelleteistä koostuvat Vivapur 200 ja 700. Pelletit ovat hyvin säännöllisen muotoisia, mikä auttaa ilmaa pääsemään paremmin niiden väleistä. Ei-koheesiiviset rae 2 ja laktoosi SL ovat tulosten perusteella vähemmän tai yhtä läpäiseviä kuin Avicel PH-101. Laktoosi SL on

hyvin tiiviisti pakkautunut jauhe, mistä johtuen sen paineen pudotus -arvo on suurempi kuin olettaisi jauheen valuvuuden perusteella. Rae 2:lla on laaja partikkelikokojakauma ja pienemmät rakeet pääsevätkin täyttämään isompien rakeiden välit. Näin ollen rae 2 voi olla hyvinkin tiivis materiaali, mikä selittää, miksi sen paineen pudotus -arvo on niin suuri verrattuna sen valuvuuteen.

11.1.8 Konsolidaatio

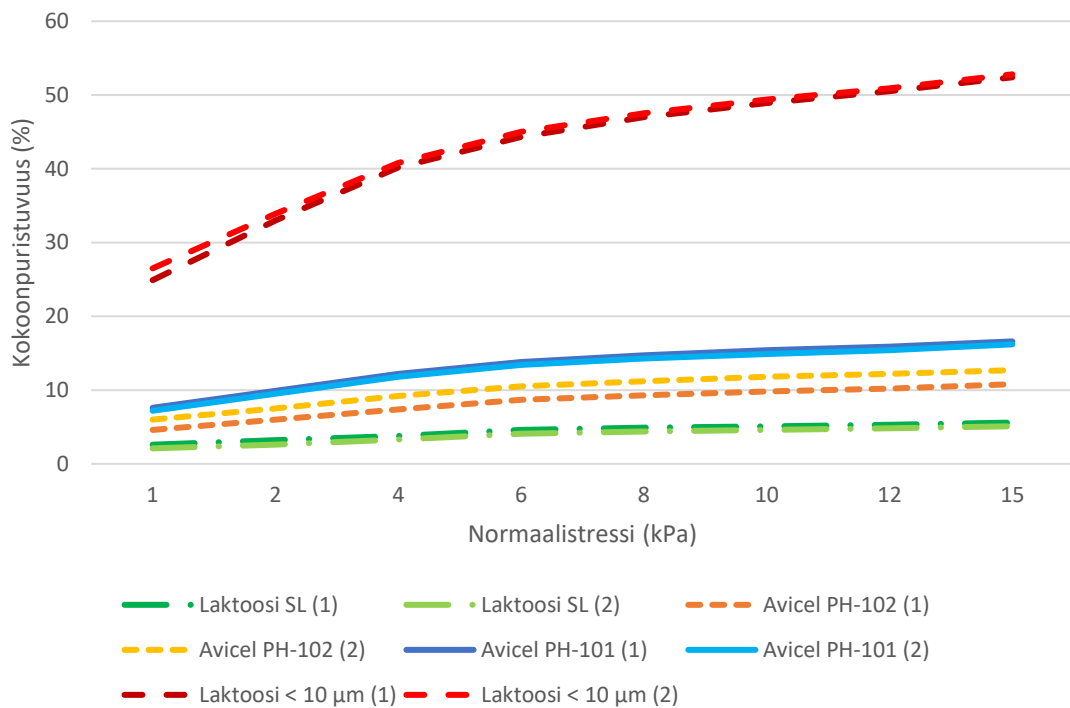
Ensimmäisen testiryhmän konsolidaatiomittausten tuloksia ei koettu kovin hyödyllisiksi (Kuva 28). Saadut konsolidaatioenergiat ovat yhtäläisessä järjestyksessä 25 mm BFE-tulosten (Rep+VFR) kanssa, mutta 50 mm BFE-tuloksissa Avicel PH-101 ja PH-102 ovat toisinpäin (PH-102:lla suurempi BFE-arvo kuin PH-101:llä). Käsien täryttely toi konsolidaatiotestin tuloksiin paljon epävarmuutta ja vaihtelevuutta. Testi vastaa osittain tärytiheys-testiä, jossa täryttely tapahtuu tasaisemmin kokeen suorittamiseen tarkoitetun laitteen toimesta. Konsolidaatiotestistä saadaan kuitenkin muutos valumisenergiassa, kun taas tärytiheystestissä mitataan näytteen tilavuuden muutosta. Tuleekin huomata, että muutos materiaalin valumisominaisuuksissa voi olla huomattavasti suurempi kuin tilavuuden muutos. Testistä kuitenkin päätettiin luopua sen heikon toistettavuuden ja tämän tutkimuksen kannalta epäinformatiivisten tulosten takia.



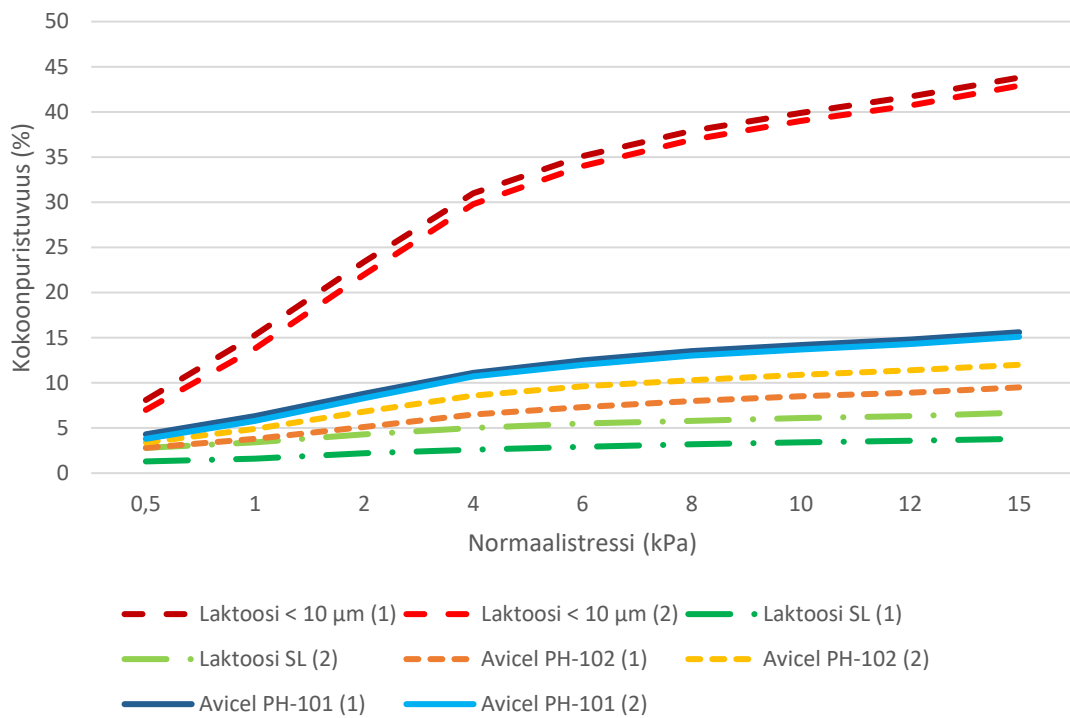
Kuva 28. Ensimmäisen testiryhmän konsolidaatiotestin tulokset. Kuvassa on esitetty kunkin materiaalin 25 mm ja 50 mm testisäiliön rinnakkaiset mittaukset.

11.1.9 Kokoonpuristuvuus

Kokoonpuristuvuustestissä 25 mm testisäiliö osoittautui toistettavuudeltaan ja materiaalien erottelukyvyltään 50 mm testisäiliötä paremmaksi 1. testiryhmän tuloksien perusteella (Kuvat 29 ja 30). Tämä johtuu luultavasti siitä, että 25 mm testisäiliössä materiaaleihin ei jää niin paljon ilmataskuja tms. materiaalin pienemmän määrän vuoksi. Periaatteessa esikäsittelyn tulisi poistaa nämä ilmataskut, mutta näin ei välttämättä ole. Lisäksi pienemmällä puristuspinta-alalla kokoonpuristuvuus on tasaisempaa, kun partikkeleilla ei ole niin monia erilaisia vaihtoehtoja liikkua. Kokoonpuristuvuustestillä saatiin erotettua jokainen 1. testiryhmän neljästä materiaalista.



Kuva 29. 1. testiryhmän kokoonpuristuvuustestin tulokset 25 mm testisäiliöllä. Kuvassa on esitetty kunkin materiaalin peräkkäiset toistot. X-akseli on muokattu.

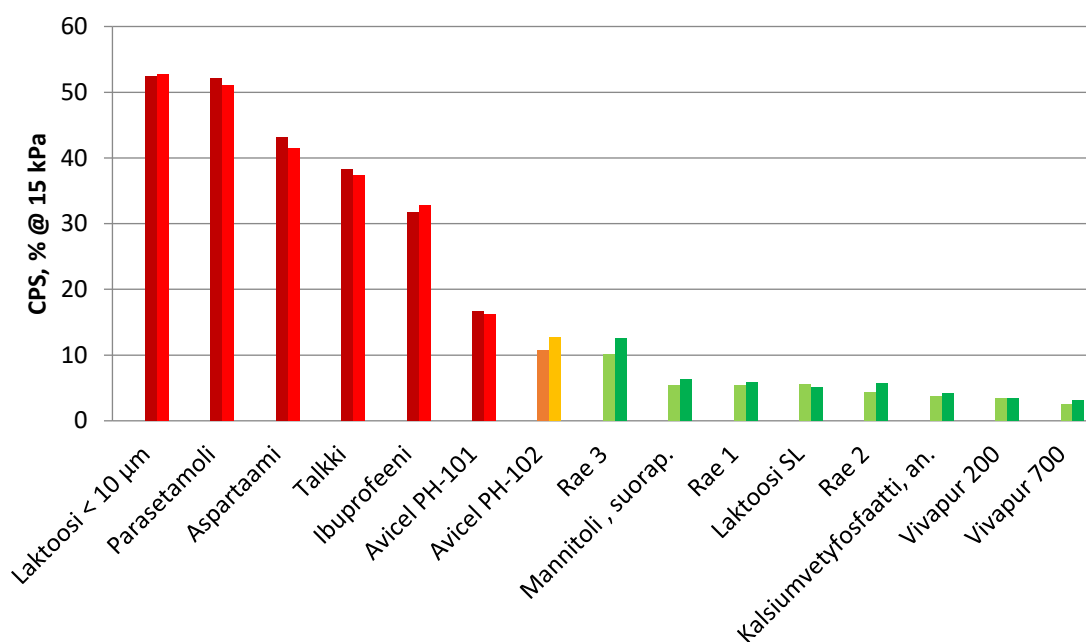


Kuva 30. 1. testiryhmän kokoonpuristuvuustestin tulokset 50 mm testisäiliöllä. Kuvassa on esitetty kunkin materiaalin peräkkäiset toistot. X-akseli on muokattu.

Kaikkien tutkittujen materiaalien tulosten perusteella kokoonpuristuvuustestin toistomittaukset eivät ole juurikaan vaihtelevia (Kuva 31). Ainoastaan morfologialtaan epäsäännöllisten materiaalien peräkkäisten kokoonpuristuvuusmittausten tulokset vaihtelevat hieman toisistaan, mikä on ymmärrettävää epäsäännöllisten partikkelien puristuessa kokoon eri tavalla eri mittauksissa. Kokoonpuristuvuusmittausten avulla on helppo erotella kohesiiviset ja ei-kohesiiviset materiaalit toisistaan. Kokoonpuristuvuustesti erottelee saatujen tulosten perusteella paremmin kohesiivisiä materiaaleja toisistaan kuin ei-kohesiivisiä.

Tulosten perusteella kohesiiviset materiaalit puristuvat kokoon enemmän kuin ei-kohesiiviset materiaalit. Kohesiiviset materiaalit ovatkin yleensä löyhemmin pakkautuneita, ja niiden partikkelien väliin on jäänyt ilmaa. Tutkituista materiaaleista Vivapur 200 ja 700 puristuvat kokoon vähiten, mikä johtuu näiden materiaalien hyvin tiiviistä pakkautumisesta ja hyvin vähäisestä ylimääräisestä ilmasta bulkin sisällä. Pienen partikkelikoon omaavat materiaalit puristuvat yleensä enemmän kokoon kuin suuren partikkelikoon omaavat. Rae 3 puristuu muita ei-kohesiiviisiä materiaaleja enemmän kokoon johtuen luultavasti sen laajasta partikkelikojakaumasta, joka mahdollistaa pienempien partikkelien ryhmittymisen suurempien partikkelien väliin paineen seurauksena ja täten tiiviimmän pakkautumisen.

Kokoonpuristuvuus asettaa materiaalit eri järjestykseen verrattuna Hausnerin vakioon ja puristuvuusindeksiin. Tämä voi johtua kaato- ja tärytiheysmittauksien suorittajasta sekä testien erilaisesta mekanismista (vrt. täryttely ja paine). Kokoonpuristuvuustestistä saakin nimenomaan tietoa materiaalien puristumisesta kokoon paineen alla.

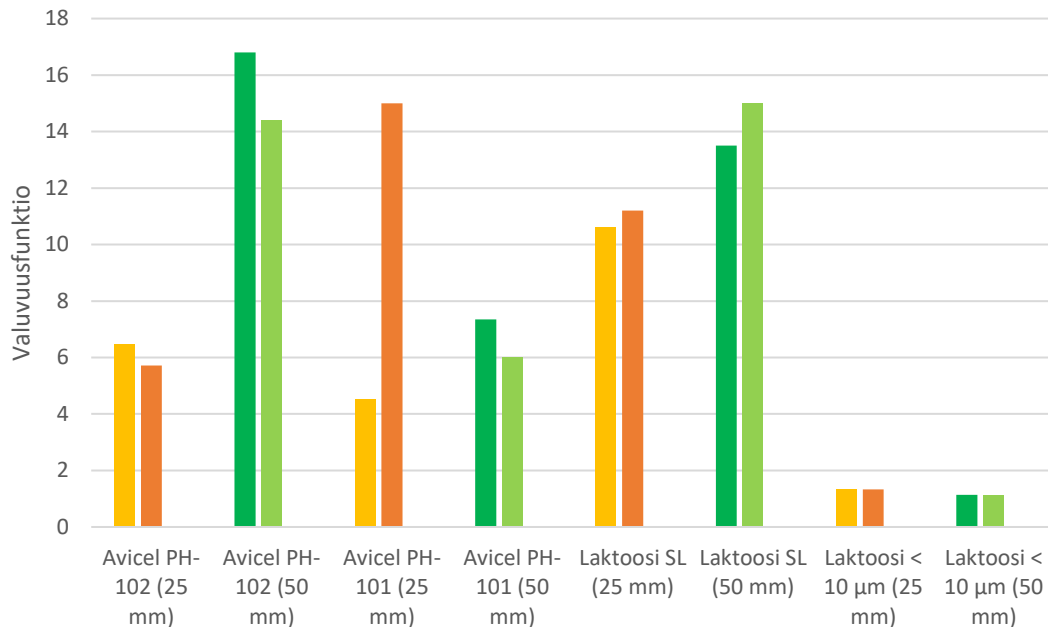


Kuva 31. Materiaalien kokoonpuristuvuus (%) 15 kPa:n paineessa. Kuvassa on esitetty materiaalien peräkkäiset toistot. Kohesiivisten materiaalien tulokset on merkitty kuvaan punaisella ja ei-kohesiivisten materiaalien tulokset vihreällä. Avicel PH-102 on todettu olevan merkkiaine jauheen riittävälle valuvuudelle tuotantomittakaavan tabletointiprosessissa (Sun 2010).

11.1.10 Murtokammio

Murtokammiotestin 50 mm säiliö erotteli erilaiset aineet toisistaan paremmin kuin 25 mm säiliö 1. testiryhmän tulosten perusteella (Kuva 32). Murtokammiotestin tulokset laktoosilaaduille olivat odotetun mukaisia, eli hienojakoinen laktoosi valui huonosti ja suurempi partikkelinen laktoosi hyvin. Avicel-laatuojen tulokset taas olivat hyvin poikkeavia kirjallisuuteen nähden. Polizzi ym. (2016) saivat FT4:n murtokammiomenetelmällä Avicel PH-102:n valuvuusfunktioiksi 5,3 ja Avicel PH-101:n valuvuusfunktioiksi 1,5. He käyttivät 2 kPa esimurtoa, sillä kyseinen paine kohdistuu jauheisiin farmaseuttisissa syöttösuppiloissa. Avicel PH-102 on saanut 9 kPa esimurroilla valuvuusfunktioikseen 6 (Majerová ym. 2016). Avicel-laatuojen outoihin tuloksiin tässä tutkimuksessa saattoi vaikuttaa korkea ilmankosteus Avicel-laatuojen ollessa hygroσκοoppisia sekä niiden epäsäännöllinen morfologia. Lisäksi 50 mm säiliöllä saatuihin 1. testiryhmän tuloksiin saattoi vaikuttaa se, että testeissä käytetyt

jauheet olivat jo muissa testeissä käytettyjä. Lisäksi eri valmistajien Avicel-laadut voivat erota toisistaan.

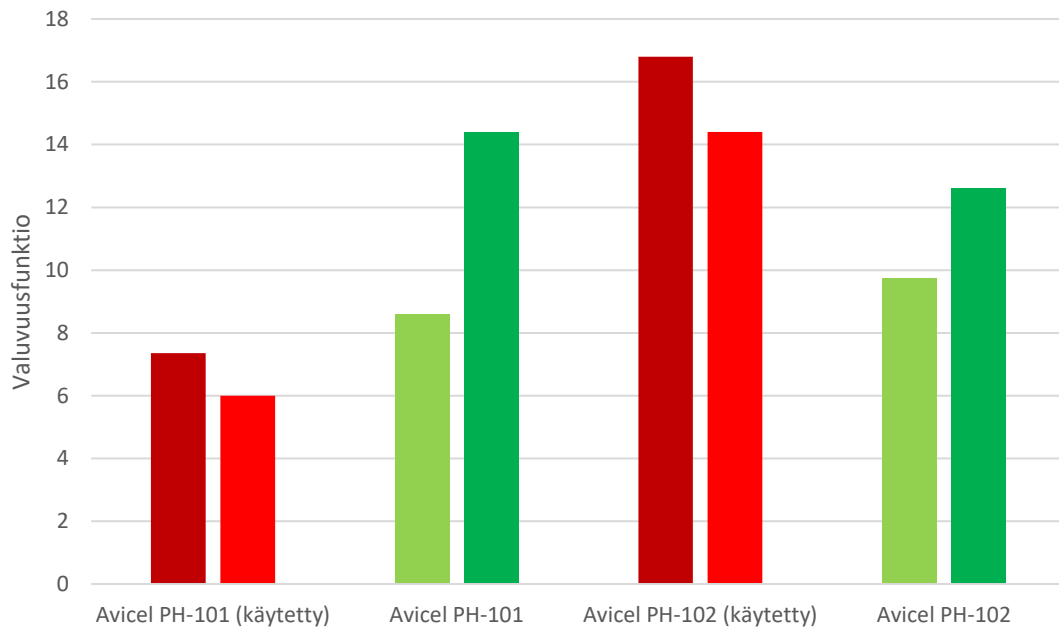


Kuva 32. 1. testiryhmän materiaalien valuvuusfunktio 25 mm ja 50 mm testisäiliöillä. Kuvassa on esitetty materiaalien kaksi toistoa kummallakin säiliökoolla.

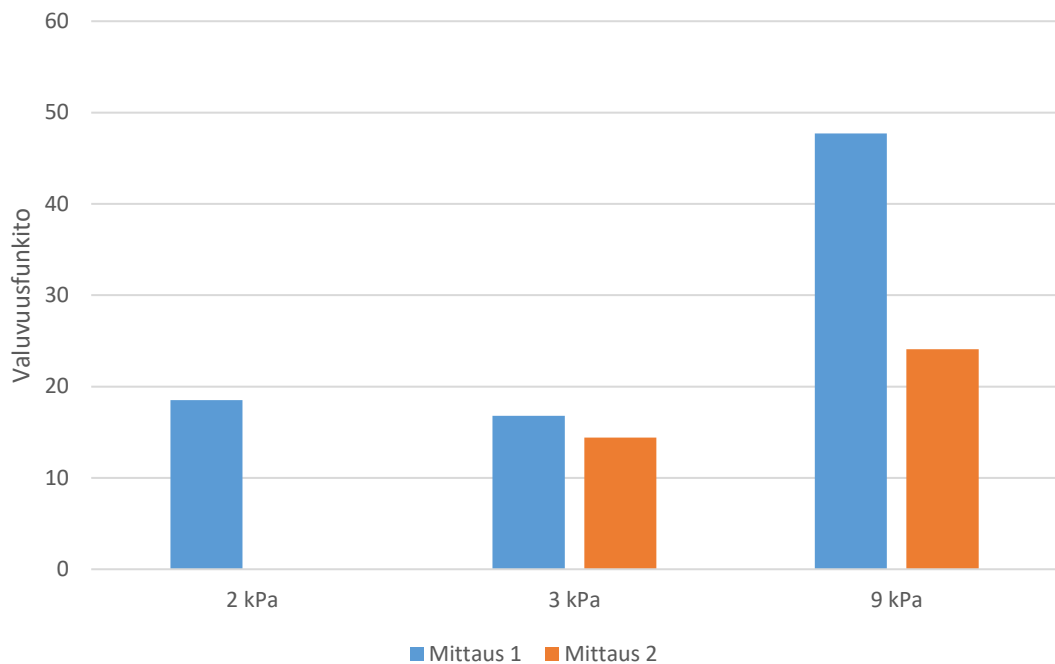
Murtokammio-testit päätettiin toistaa uudelleen Avicel-laaduilla uusilla jauheilla. Lisäksi Avicel PH-102:lle kokeiltiin suurempaa ja pienempää esimurtoa (pre-shear). Käyttämättömien jauheiden tulokset eivät juurikaan eronneet käytettyjen jauheiden tuloksien toistettavuudesta (Kuva 33). Suurempi (9 kPa) eikä pienempi (2 kPa) esimurto antanut 3 kPa esimurtoa intuitiivisempia tuloksia Avicel PH-102:lle, vaan jokaisella esimurrolla se määriteltiin vapaasti valuvaksi, mitä kyseinen materiaali ei ole (Kuva 34). Avicel-laatujen tulosten suuri vaihtelevuus johtuukin todennäköisesti kyseisten jauheiden morfologiasta, jossa on vaihtelevan muotoisia ja kokoisia partikkeleja.

25 mm testisäiliöön mahtuu vähemmän erilaisia partikkeleja, mistä luultavasti johtuu, että sillä saadut tulokset ovat toistettavampia kuin 50 mm testisäiliöllä saadut. 50 mm testisäiliöön kuitenkin kuuluu uritettu (serrated) pohja, joka estää koko jauhemöykyn liikkumisen lavan terien vaikutuksesta. 25 mm testisäiliöön tällaista pohjaa ei ole.

saatavana. Sen sekä dynaamisuuden takia 50 mm testisäiliötä käytettiin murtokammiotesteissä. Murtokammio-testin tulokset tutkituille materiaaleille ovat taulukossa 12. Rae 3:lle, rae 1:lle eikä Vivapur 700:lle ole tuloksia, koska niille ei saatu vähintään kahdesta peräkkäisestä mittauksesta tuloksia.



Kuva 33. Avicel-laatujen valuvuusfunktio käytämättömillä ja muissa testeissä jo käytetyillä jauheilla 50 mm testisäiliöllä. Kuvassa on esitetty kunkin materiaalin kaksi peräkkäistä toistoa.



Kuva 34. Avicel PH-102:n valuvuusfunktiot eri esimurroilla. 2 kPa esimurron toisen mittauksen tulosten perusteella ei voitu laskea valuvuusfunktiota.

Mitä suurempi FF-arvo on, sitä parempi valuvuus materiaalilla on. Materiaalit, joiden valuvuus on huono, saavat taas korkean koheesioarvon. Tämä on nähtävissä laktoosi < 10 mikrometrin, parasetamolin ja ibuprofeenin tuloksista, jotka osoittavat kyseisten materiaalien valuvuuden olevan huono ja koheesioarvon taas vastaavasti suuri. Tulosten perusteella laktoosi SL, mannitoli ja kalsiumvetyfosfaatti valuvat hyvin testissä käytetyissä konsolidaatiostresseissä ja niiden koheesioarvotkin ovat matalia.

Murtokammiotestin soveltuvuutta erilaisille materiaaleille haluttiin testata. Murtokammiotesti ei antanut järkeviä tuloksia millekään testatulle rakeelle eikä kummallekaan pelletille. Tämä johtuu luultavasti siitä, että partikkelit ovat kooltaan suhteellisen suuria, jolloin partikkelit eivät hierry toisiaan vasten, vaan terät joko hiertävät partikkelien välistä tai murskaavat partikkelit. Lisäksi pienet pelletit luultavasti valuvat liian hyvin murtokammiotestille. Murtokammiotesti ei siis sovellu rakeille, eikä pelleteille tämän tutkimuksen tulosten perusteella. Jauheita ja etenkin koheesiivisiä materiaaleja sillä on hyvä testata. Hyvin valuvien jauheiden testaaminen murtokammiolla onnistuu myös. On kuitenkin hyvä huomata, että aspartaami ja talkki

ovat saatujen tulosten perusteella helposti valuvia, vaikka kyseiset materiaalit eivät todellisuudessa valu helposti. Näiden materiaalien morfologia (neulasmainen ja hiutalemainen) todennäköisesti häiritsee murtokammionmittauksia.

Tässä tutkimuksessa saatuihin murtokammiontestin tuloksiin on suhtauduttava varautuen, sillä kaikille materiaaleille testiä ei ole edes tarkoitettu, joten tulokset eivät ole tällaisten materiaalien osalta luotettavia. Yleensä murtokammiota käytetään kohesiivisten materiaalien valuvuuden tutkimiseen. Lisäksi testeissä käytetty konsolidaatiostressi (3 kPa) on suhteellisen matala, mikä voi aiheuttaa erityisesti hyvin kohesiivisten tai vapaasti valuvien materiaalien tuloksiin vaihtelevuutta (Vasilenko ym. 2011). Toisaalta lääketieteellisyydessä jauheisiin kohdistuvat paineet ovat pääasiassa matalia (Jallo ym. 2012; Polizzi ym. 2016).

Taulukko 12. Murtokammiotestin (3 kPa) tulokset materiaaleille, joille vähintään kaksi peräkkäistä mittausta onnistui. Tulokset ovat FF-tulosten mukaan järjestyksessä pienimmästä suurimpaan.

Materiaali	Koheesio (kPa)	UYS (kPa)	MPS, kPa	FF	AIF (°)	BD (g/ml)
Laktoosi < 10 µm	1,47± 0,007	6,53± 0,226	7,34± 0,410	1,13± 0,021	41,75± 1,768	0,38± 0,016
Parasetamoli	0,73± 0,109	3,14± 0,311	6,94± 0,170	2,23± 0,276	40,4± 2,121	0,36± 0,001
Ibuprofeeni	0,52± 0,001	1,6± 0,148	4,92± 0,226	3,08± 0,141	23,6± 4,950	0,48± 0,005
Aspartaami	0,32± 0,016	1,61± 0,099	8,4± 0,042	5,23± 0,290	46,95± 0,495	0,33± 0,001
Talkki	0,31± 0,012	1,22± 0,042	6,52± 0,064	5,34± 0,127	35,85± 0,212	0,61± 0,001
Avicel PH-101	0,17± 0,062	0,72± 0,24	5,89± 0,091	9,09± 3,698	38,68± 1,32	0,38± 0,001
Rae 2	0,13± 0,006	0,42± 0,018	4,09± 0,021	9,67± 0,389	25,45± 0,071	0,81± 0,005
Vivapur 200	0,12± 0,019	0,39± 0,063	3,94± 0,035	10,28± 1,591	24,65± 0,495	0,93± 0,003
Avicel PH-102	0,11± 0,028	0,39± 0,098	4,95± 0,077	13,38± 2,981	32,45± 0,436	0,39± 0,001
Laktoosi SL	0,09± 0,007	0,32± 0,024	4,56±0,0	14,25± 1,061	30,7± 0,141	0,79± 0,003
Mannitoli, suorapuristettava	0,08± 0,004	0,28± 0,009	4,26± 0,021	15,3± 0,566	28,6± 0,707	0,55± 0,0
Kalsiumvety- fosfaatti, anhydraatti	0,04± 0,013	0,15± 0,047	4,64± 0,0	32± 9,899	33,3± 0,283	0,74± 0,004

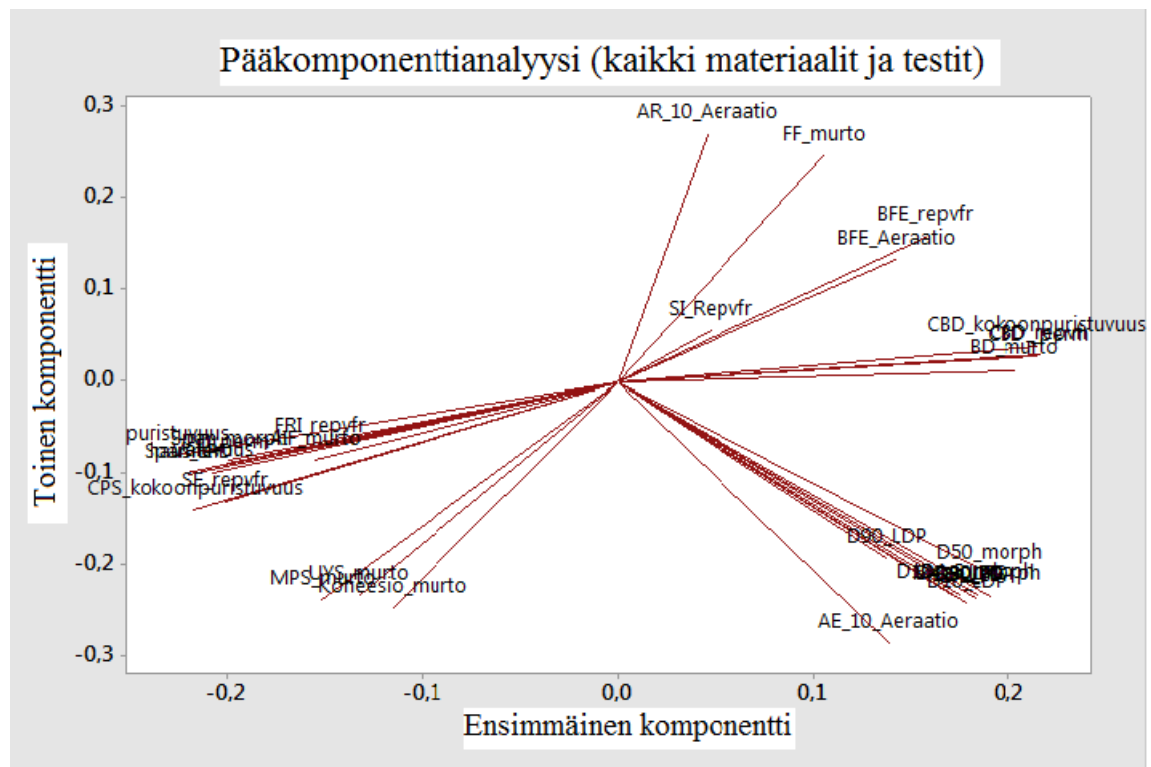
11.2 Uusien materiaalien reologisten ominaisuuksien arviointi FT4-jauhereometrin menetelmien ja kirjaston pohjalta

Aluksi pääkomponenttianalyysi (PCA) tehtiin kaikille materiaaleille ja testeille (Kuva 35). Liitteessä 4 on kuvattu PCA-analyysissä käytetty aineisto. Kaikille materiaaleille tehdyn PCA:n mukaan materiaaleja erottelevia muuttujia olivat SI, FRI, koheesio ja D90. Kaikille materiaaleille ja testeille tehdystä PCA:sta saatujen tuloksien perusteella poistettiin muuttujia, jotka ryhmittyivät analyysissä täysin päällekkäin, sillä kyseiset muuttujat kertoivat samaa asiaa analyysissä. Näistä päällekkäin ryhmittyneistä muuttujista valittiin yksi jatkoanalyysiin. Ylimääräisten muuttujien poistamisella saatiin selkeytettyä PCA:ta. Eri FT4:n testien bulkkitiheydet ryhmittyivät päällekkäin PCA:ssa. Bulkkitiheyksistä valittiin permeabiliteetin CBD, koska se on yleensä ottaen keskiarvo FT4:n testien antamista bulkkitiheyksistä. Lisäksi murtokammiotestin tuloksista YUS, MPS ja koheesio ryhmittyivät päällekkäin analyysin perusteella, joten näistä kolmesta valittiin jatkoanalyysiin koheesio. Partikkelikokoja kuvaavat muuttujat, lukuun ottamatta span, ryhmittyivät myös päällekkäin. Jatkoanalyysiin valittiinkin LDP:n span ja D50.

Lisäksi jatkoanalyysistä poistettiin Hausnerin vakion tulokset, koska ne lasketaan samoista arvoista puristuvuusindeksin tuloksien kanssa. Nämä kaksi muuttujaa siis kuvaavat samaa asiaa ja ryhmittyivät myös analyysissä vierekkäin. Jatkoanalyysistä poistettiin myös aeraatiotestin BFE ja AE_10, koska niiden avulla lasketaan AR_10, joka valittiin mukaan jatkoanalyysiin. Lisäksi valuvuus poistettiin jatkoanalyysistä, koska PCA:n mukaan se kertoo samaa asiaa kokoonpuristuvuuden kanssa ja siihen oli imputoitu materiaalien äärettömät tulokset, mikä saattaisi vääristää analyysia. Lisäksi murtokammion AIF ei valittu jatkoanalyysiin, koska saadut arvot testissä eivät kaikille materiaaleille kuvaa totuutta.

Jatkoanalyysiin valittiin siis 13 muuttujaa; Span_LDP, D50_LDP, puristuvuusindeksi, AR_10, kokoonpuristuvuus, paineen pudotus, CBD_permeabiliteetti, BFE, SI, FRI, SE, koheesio ja FF. Tällä pienemmällä muuttujamäärällä oli mahdollista myös laskea Minitabilla poikkeavat havainnot, mikä ei onnistunut kaikkien muuttujien analyysissä. Jatkoanalyysissä ei kuitenkaan ollut poikkeavia havaintoja. Lisäksi pienemmällä muuttujamäärällä erot eri materiaalien ja testien välillä tulivat selvemmin esille sekä

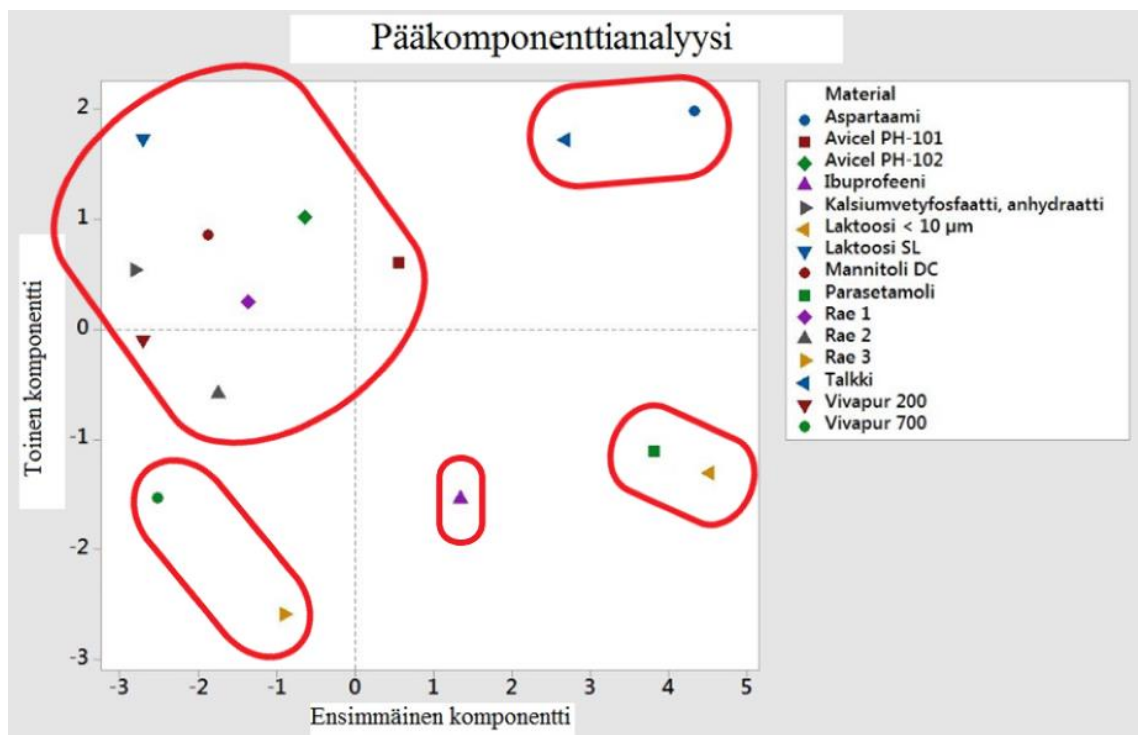
analyysin tulkitseminen helpottui. Jos kaikki muuttujat (testit) olivat mukana analyysissä, partikkelikokoarvot määrittivät tuloksia liikaa, eivätkä muut testit erottuneet. On kuitenkin hyvä huomata, että jatkoanalyysi, jossa on 13 muuttujaa ja 15 materiaalia, on suuntaa antava, eikä täysi totuus.



Kuva 35. Kaikille tutkituille materiaaleille ja testeille tehty pääkomponenttianalyysi. Ensimmäinen komponentti selittää vaihtelusta 57,4 prosenttia ja toinen komponentti 13,8 prosenttia.

Jatko-PCA:sta voi huomata, että tutkimukseen valitut materiaalit ovat keskenään erilaisia, sillä niistä ei muodostu selkeitä ryhmiä (Kuva 36). Tällä aineistolla materiaalit saakin vain karkeasti jaoteltua ryhmiin. Materiaalien parempaan ryhmittelyyn tarvittaisiin enemmän materiaaleja. Jatko-PCA:n mukaan karkeasti jaoteltuna materiaalit ryhmittyvät seuraavasti:

1. Talkki ja aspartaami
2. Parasetamoli ja laktoosi < 10 µm
3. Vivapur 200, rae 2, laktoosi SL, kalsiumvetyfosfaatti, mannitoli, rae 1, Avicel PH-101 ja Avicel PH-102
4. Vivapur 700 ja rae 3
5. Ibuprofeeni



Kuva 36. Tutkitut materiaalit ryhmiteltynä pääkomponenttianalyysissa. Ensimmäinen komponentti selittää vaihtelusta 55,8 prosenttia ja toinen komponentti 14,9 prosenttia.

Nämä karkeasti jaotellut ryhmät luokittelevat osittain intuitiivisestikin samanlaiset materiaalit samoihin ryhmiin. On kuitenkin hyvä huomata, että osa materiaaleista voisi kuulua hyvin toiseenkin ryhmään, esimerkiksi Vivapur 700 tai laktoosi SL. PCA jakaa kohesiiviset ja ei-kohesiiviset materiaalit erilleen toisistaan. Lisäksi PCA ryhmittelee Avicel-laadut lähekkäin, mutta kuitenkin erilleen toisistaan. Samoin Vivapur-laadut PCA ryhmittelee tehtyjen testien mukaan lähekkäin, mutta kuitenkin erilleen. PCA:n

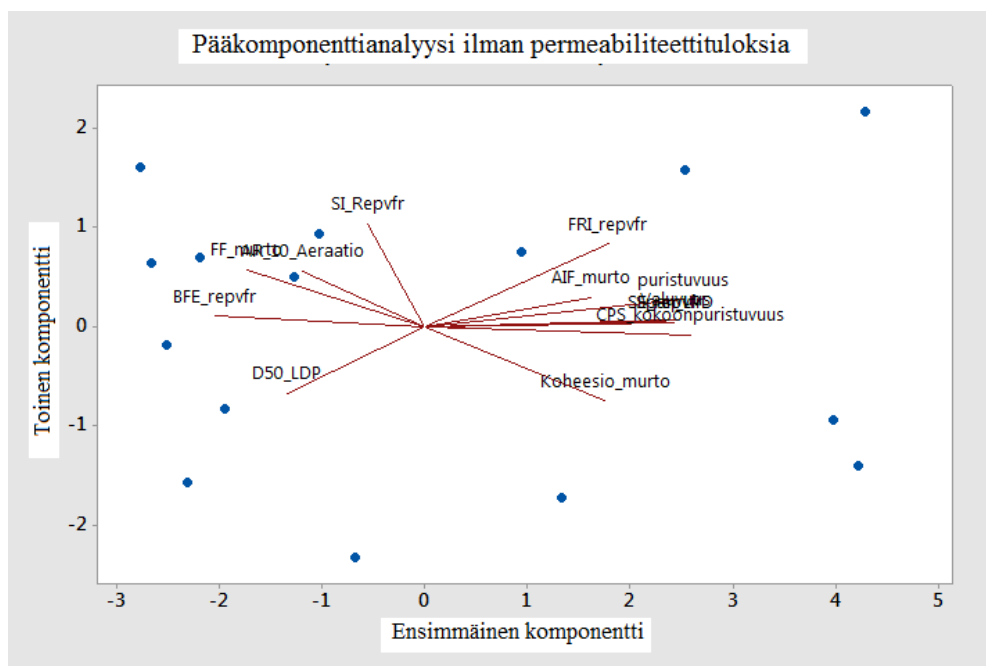
perusteella paineen pudotuksen ja puristuvuusindeksin tulokset kertovat samaa asiaa eli niistä voi valita vain toisen tehtäväksi. Puristuvuusindeksin tuloksissa (vaihtelevuus 0,354) on suurempi vaihtelevuus kuin paineen pudotuksen tuloksissa (0,325), joten puristuvuusindeksi kannattaisi tehdä näistä kahdesta testistä. Lisäksi SE ja LDP:n span kertovat samaa. Span-tuloksissa (0,341) on hieman suurempi vaihtelevuus kuin SE-tuloksissa (0,322). Niiden tulkitseminen on kuitenkin monimutkaisempaa kuin SE-arvojen, joten SE-mittaukset kannattaisi tehdä näistä kahdesta vaihtoehdosta.

Suuria span-, paineen pudotus -, valuvuus-, puristuvuusindeksi-, kokoonpuristuvuus- ja SE-arvoja saavat kohesiiviset materiaalit. Nämä testit erottelevat kohesiiviset ja ei-kohesiiviset materiaalit hyvin toisistaan. Vivapur 700 ja rae 3 erottuvat muista materiaaleista johtuen niiden huomattavasti suuremmasta partikkelikoosta. LDP:n D50 erottelee suuripartikkeliset materiaalit muista materiaaleista. Murtokammion koheesioarvot taas erottelevat hyvin kohesiiviset materiaalit muista materiaaleista.

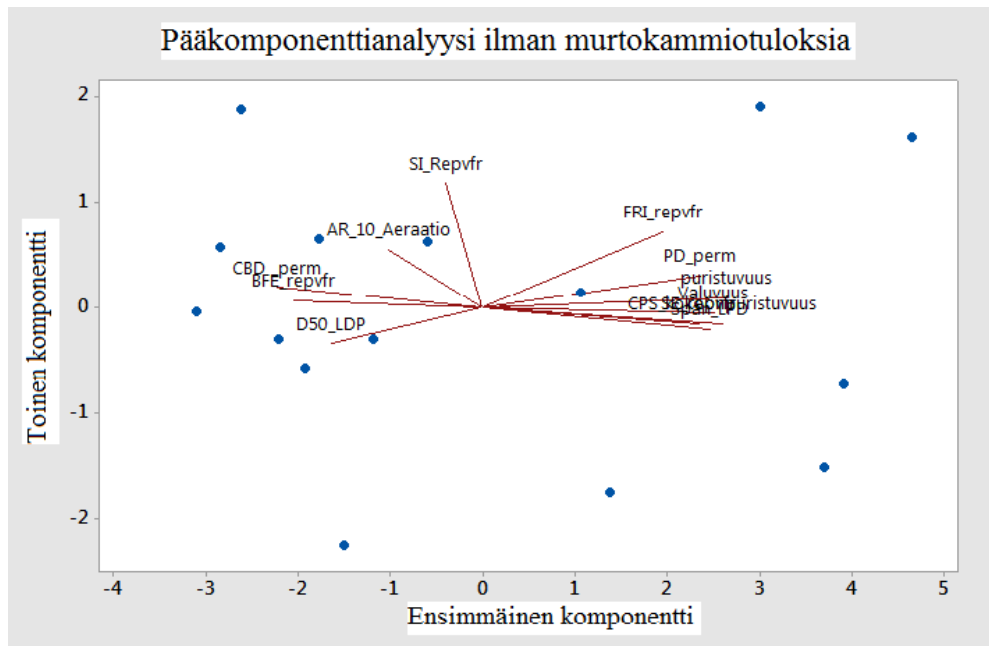
FRI-tulokset taas erottelevat talkin ja aspartaamin muista materiaaleista. Aeraatiotesti erottelee selvästi ilmalla kyllästyvät materiaalit ja materiaalit, joihin ilma ei vaikuta, toisistaan. Esimerkiksi laktoosi SL ja kalsiumvetyfosfaatti ovat valuvuudeltaan suhteellisen samanlaisia, mutta laktoosi SL on hyvin herkkä aeraatiolle ($AR_{10} = 160$) ja luultavasti myös fluidisoituu ilman vaikutuksesta, kun taas kalsiumvetyfosfaatti on vain keskivertoherkkä aeraatiolle ($AR_{10} = 4,52$).

Pääkomponenttianalyysiin liittyi aineiston kohdalla muutamia ongelmia. Materiaaleja oli ensinnäkin muuttujiin nähden vähän. Tulosten tulkinta osoittautuikin hankalaksi, kun materiaalit eivät ryhmittyneet selkeästi. Pääkomponenttianalyysille ei ollut aineistossa myöskään selvää vastetta, jonka perusteella materiaalit olisi voinut luokitella samanlaisiksi tai erilaisiksi. Lisäksi mitatut materiaalit poikkesivat toisistaan monella eri tavalla, joten pääkomponenttianalyysin soveltuvuus aineistolle oli kyseenalaista. Lisäksi osalle materiaaleista jouduttiin imputoimaan tuloksia, jotta materiaali ja testi saatiin mukaan analyysiin, koska jokainen tulos täytyy olla tai riviä ei huomioida analyysissä ollenkaan. Pääkomponenttianalyysin kannalta ongelmallisesti aineistossa oli myös tuloksia, jotka eivät pitäneet ollenkaan paikkaansa, mutta nämä ”virheelliset” tulokset oli kuitenkin saatu testeissä. Nämä ”virheelliset” ja imputoidut tulokset vääristävät tuloksia. ”Virheellisiä” tuloksia on erityisesti murtokammion tuloksissa.

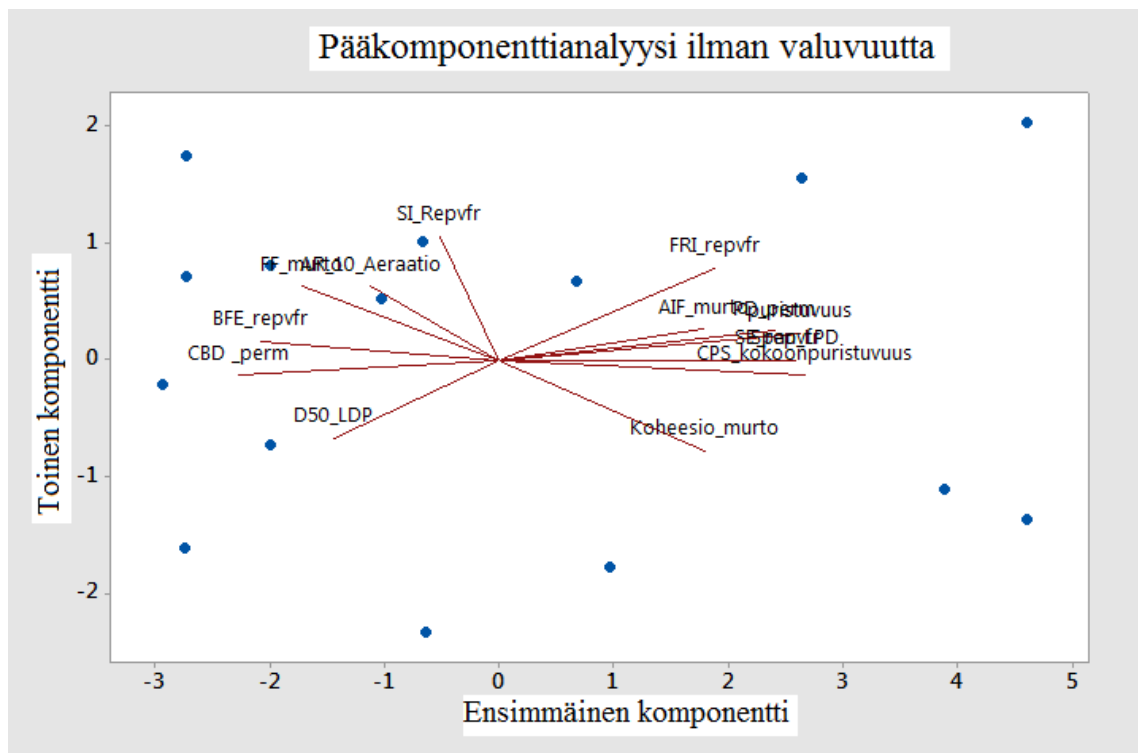
Imputoitujen ja ”virheellisten” tuloksien vaikutusta pääkomponenttianalyysiin testattiin poistamalla imputoidut ja ”virheelliset” tulokset analyysistä ja vertaamalla näin saatua analyysia kaikki tulokset (mukaan lukien imputoidut ja ”virheelliset” tulokset) sisältävään analyysiin. Imputoituja tuloksia ovat permeabiliteettitulokset talkille sekä FF ja UYS rae 1:lle. Talkille permeabiliteetin CBD otettiin 2 mm/s testistä. Permeabiliteettitestin tulosten poistaminen analyysistä ei kuitenkaan vaikuttanut PCA:n tuloksiin (Kuva 37). Murtokammiotulosten poistaminen muutti hieman materiaalien, etenkin ei-koheesiivisten, sijoittumista PCA-kuvaajassa (Kuva 38). Valuvuuskokeiden äärettömät tulokset muutettiin 60, koska ääretöntä vaihtoehtoa PCA ei ymmärrä. Valuvuuskokeiden poisto analyysistä ei kuitenkaan vaikuttanut tuloksiin (Kuva 39). Nämä kolme PCA-analyysia tehtiin karsitulle aineistolle, josta oli poistettu samaa kertovia testejä, jotta imputoitujen ja ”virheellisten” tuloksien vaikutus pystyttiin havaitsemaan paremmin. SEM-tuloksia ei voitu ottaa mukaan analyysihin, koska kyseisiä tuloksia ei voi kategorisoida numeeriseen muotoon analyysia varten.



Kuva 37. Pääkomponenttianalyysi ilman permeabiliteettituloksia. Ensimmäinen komponentti selittää vaihtelusta 56,4 prosenttia ja toinen komponentti 13 prosenttia.



Kuva 38. Pääkomponenttiansalyysi ilman murtokammiotuloksia. Ei-koheesiivisten materiaalien (kuvassa vasemmalla olevat pisteet) paikat analyysissa muuttuivat hieman murtokammiotulosten poistamisen seurauksena. Ensimmäinen komponentti selittää vaihtelusta 61,3 prosenttia ja toinen komponentti 13,3 prosenttia.



Kuva 39. Pääkomponenttiansalyysi ilman valuvuustuloksia. Ensimmäinen komponentti selittää vaihtelusta 54,6 prosenttia ja toinen komponentti 14 prosenttia.

Pääkomponenttianalyysin luotettavuutta yritettiin testata poistamalla yksi materiaali kerrallaan analyysistä ja laskemalla asettuisiko poistettu materiaali arvioituun paikkaan PCA-kaaviossa. Tämä ei kuitenkaan onnistunut Minitab-ohjelmistolla, sillä data tuli standardoida manuaalisesti ennen analyysia ja tähän standardointiin tuli ottaa mukaan ekstrapoloituja arvoja. Analyysia ja ennustamista olisi ollut vaikea enää toistaa ja niiden luotettavuus olisi ollut kyseenalaista. Lisäksi ennustaminen ja analyysin luotettavuuden tarkastaminen Minitab-ohjelmistolla on hyvin työlästä ja monimutkaista. Tästä syystä pääkomponenttianalyysin luotettavuuden testaamista ja uusien materiaalien reologisten ominaisuuksien ennustamista tämän tutkimuksen kirjastolla ei suoritettu. Kyseisiin toimiin tarvittaisiin huomattavasti laajempi kirjasto. Lisäksi toisella analyysiohjelmistolla voisi olla mahdollista suorittaa kyseiset toimenpiteet.

11.3 FT4-jauhereometrin menetelmien ennustavuus massojen kapselointi- ja tabletointimenestyksestä

Parhaimman ja huonoimman kapselimassan valitseminen oli vaikeaa, sillä kaikki Kukkolan (2014) gradussa käyttämät seokset oli onnistuttu kapseloimaan kapselointiasetuksia ja kapselikokoja muuttamalla. Kukkolan tutkimuksessa pienin kapselien täyttöpainonvaihtelu saavutettiin seoksella 4, joten tämä seos valittiin hyvin kapseloituvaksi. Kapselien täyttöpainonvaihtelun mukaan vaikeinten kapseloituivat paljon täyteainetta 1 sisältävät seokset, joten seos 5 valittiin huonosti kapseloituvaksi seokseksi. Valinnan vaikeudesta johtuen otoskoko (2) jäi aivan liian pieneksi, eikä näistä tuloksista voi tehdä kovinkaan luotettavia johtopäätöksiä.

Tutkittavat tablettimassat valittiin pääasiassa massoista valmistettujen tablettien painonvaihtelun perusteella (Taulukko 13). Lisäksi valinnassa katsottiin hieman tabletin hankauskestävyyttä, murtolujuutta ja hajoamisaikaa. Parhaiten tabletoituvaksi massaksi valittiin massa, josta valmistettujen tablettien painonvaihtelu oli pienintä. Huonoimmin tabletoituvaksi massaksi valittiin seos 4, jota ei oltu saatu tabletoitua Kukkolan (2014) tutkimuksessa. Kaikki tabletti- ja kapselimassoille saadut tulokset ovat liitteessä 2.

Taulukko 13. Tutkittavat tablettimassat valittiin pääasiassa massoista valmistettujen tablettien painonvaihtelun perusteella. Tablettitulokset ovat Kukkolan (2014) tutkimuksesta. Seosta 4 ei pystytty tabletoimaan.

Tablettimassa	Massan tabletoitavuus	Tabletin CV (%)	Murtolujuus (N)	Hankaus- kestävyys (%)	Tabletin hajoamisaika (s)
Seos 1	Paras	0,5	55	0,6	9
Seos 5	Keskiarvo	0,97	86	0,8	35
Seos 2	Keskiarvo	1,5	68	0,76	41
Seos 3	Huono	2,34	71	0,49	22
Seos 4	-	-	-	-	-

Kukkolan (2014) ensimmäisen koesarjan massoille mitattiin valuvuudet sekä kaato- ja tärytiheydet ja niitä verrattiin Kukkolan itsensä saamiin tuloksiin (Taulukko 14). Saadut kaato- ja tärytiheydet olivat pääsääntöisesti Kukkolan mittaamia suurempia (poikkeuksena seoksen 2 tärytiheys), mikä voi johtua testin suorittajasta tai siitä, että massat olivat säilytyksen aikana joutuneet puristukseen ja tiivistyneet. Lisäksi on hyvä huomioida, että massat olivat jo useamman vuoden vanhoja ja mittausolosuhteet saattoivat erota tutkimuksissa toisistaan.

Seosten 4 ja 5 valumiset suppilossa (aukko 10 mm) vastasivat Kukkolan (2014) saamia tuloksia. Seosta 2 ei saatu valumaan toisin kuin Kukkolan mittauksissa oli saatu. Tosin Kukkolankin mittauksissa seoksen 2 valuvuuden keskihajonta oli suuri, mikä osoittaa, että seoksen valuvuuden kanssa oli silloinkin vaikeuksia. Eri testin suorittaja, erilaiset olosuhteet ja seosten pitkä varastointiaika voivat selittää, miksi seos 2 ei valunut kuten Kukkolan tutkimuksessa. Seoksia 1 ja 3 ei ollut tarpeeksi jäljellä, joten niistä ei voitu tehdä valuvuus- ja tärytiheysmittauksia.

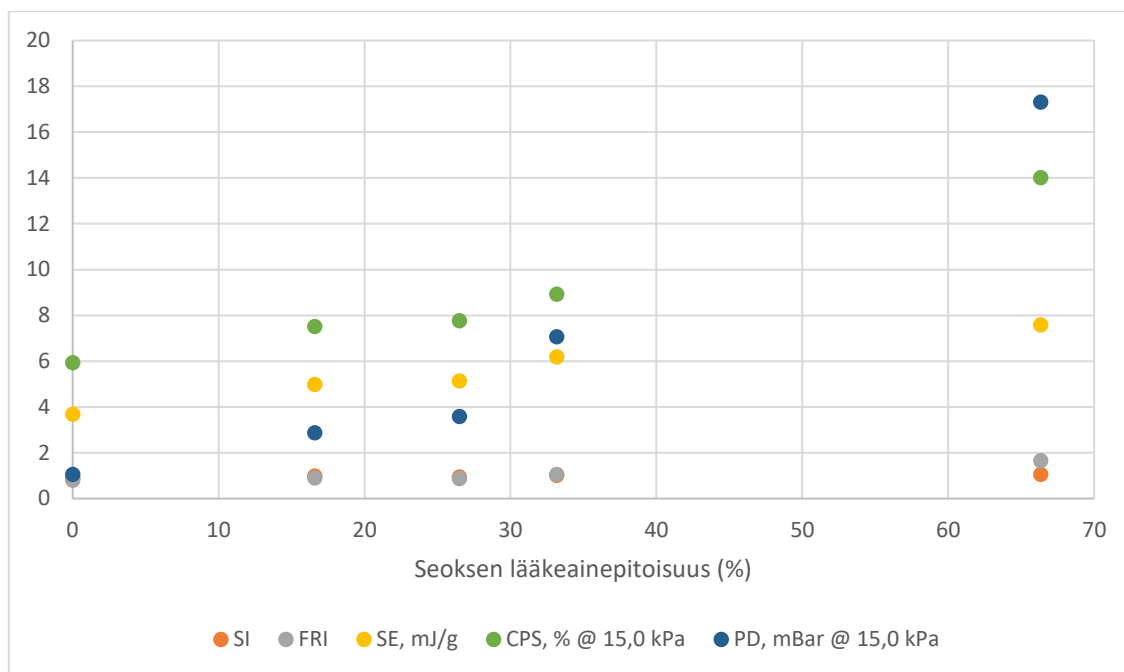
Taulukko 14. Kukkolan (2014) saamat ja tässä tutkimuksessa saadut kaato- ja tärytiheydet sekä valuminen suppilossa –tulokset.

Seos	Valuminen suppilossa (s/100 g)		Kaatotiheys (g/ml)		Tärytiheys (g/ml)	
	Kukkola	Neuvonen	Kukkola	Neuvonen	Kukkola	Neuvonen
Seos 2	46,3±23,9	∞	0,565±0,015	0,618±0,012	0,808±0,001	0,806±0,0007
Seos 5	26,8±3,3	26,8±0,353	0,548±0,024	0,575±0,009	0,694±0,001	0,714
Seos 4	∞	∞	0,549±0,018	0,589±0,009	0,802±0,017	0,821±0,019

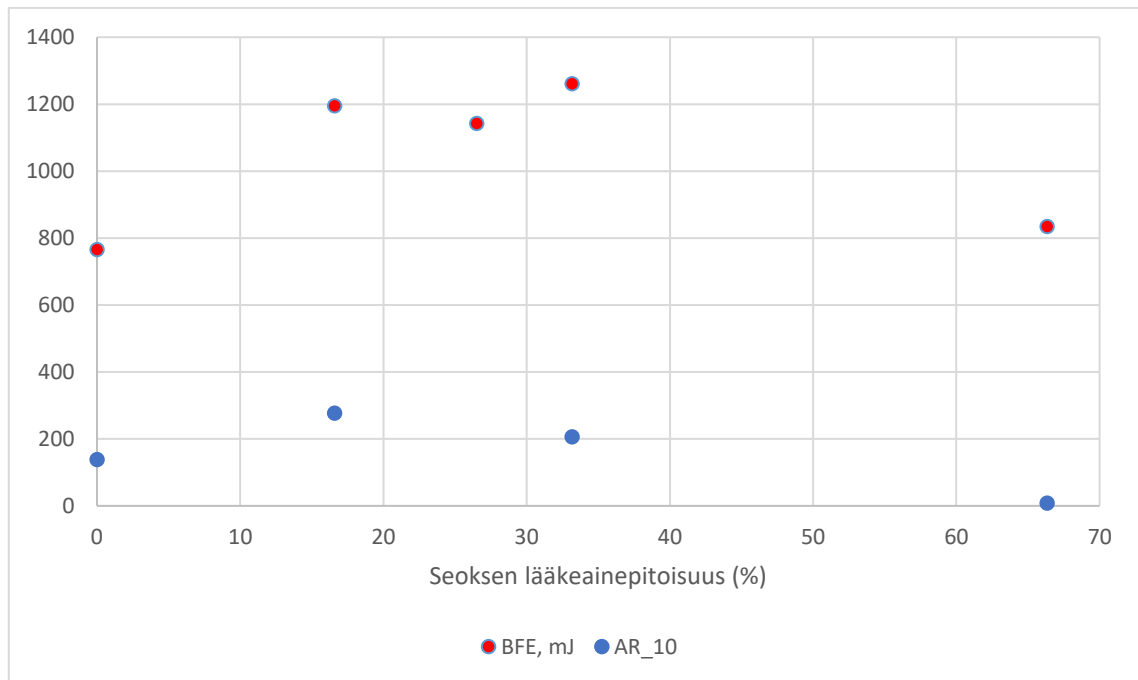
Kapseli- ja tablettimassojen tuloksille ei voitu tehdä PCA:ta, koska muuttujia oli aivan liikaa materiaaleihin nähden, eikä tällaiselle aineistolle PCA:ta ole järkevä tehdä. Tablettimassoista saatujen tulosten perusteella osa FT4:n testeistä (SI, FRI, paineen pudotus, kokoonpuristuvuus ja SE) erotteli selvästi, kuinka paljon kohesiivista lääkeainetta seokset sisälsivät (Kuva 40). Lääkeaine on kohesiivista, joten sen osuuden kasvaminen nosti selvästi näiden viiden muuttujan arvoa. Tämän perusteella kyseisten testien avulla voidaan osittain erotella, kuinka suuren suhteellisen osuuden seokset sisältävät kohesiivista lääkeainetta. Saadut tulokset ovat yhtäläisiä kirjastosta tehdystä pääkomponenttianalyysistä saatujen tulosten kanssa, sillä myös pääkomponenttianalyysin mukaan kohesiivisten materiaalien erottelu onnistuu paineen pudotus -, kokoonpuristuvuus-, spesifinen energia -, ja valumisnopeusindeksi-parametrien avulla. Stabiilisuusindeksi ei luultavasti noussut esille pääkomponenttianalyysissä pienen vaihtelunsa takia, sillä pääkomponenttianalyysissä etsittiin parametrejä, joilla on suurin vaihtelevuus erilaisten materiaalien välillä. Cordts ja Steckel (2012) havaitsivat, että FT4:n permeabiliteetti- ja aeraatiomittausten avulla ei voi suoraan ennustaa kolmesta eri jauheesta koostuvan adhesiivisen seoksen lääkkeen hienojakoisten partikkelien osuutta. Permeabiliteettimittausten avulla pystyy kuitenkin erottamaan hienojakoisten partikkelien eri määrät seoksissa. Tässä tutkimuksessa saatiin samansuuntaisia tuloksia.

BFE- ja AR₁₀ -parametreillä ei havaittu olevan kyseistä korrelaatiota seoksen lääkeainepitoisuuden kanssa (Kuva 41). Tabletti- ja kapselimassojen määrän lisääminen antaisi luotettavuutta sekä lisäarvoa tuloksiin. Lisäksi mittaukset voisi olla hyvä

suorittaa uusilla seoksilla, sillä tutkimuksessa käytetyt massat olivat todennäköisesti puristuneet säilytyksen aikana.



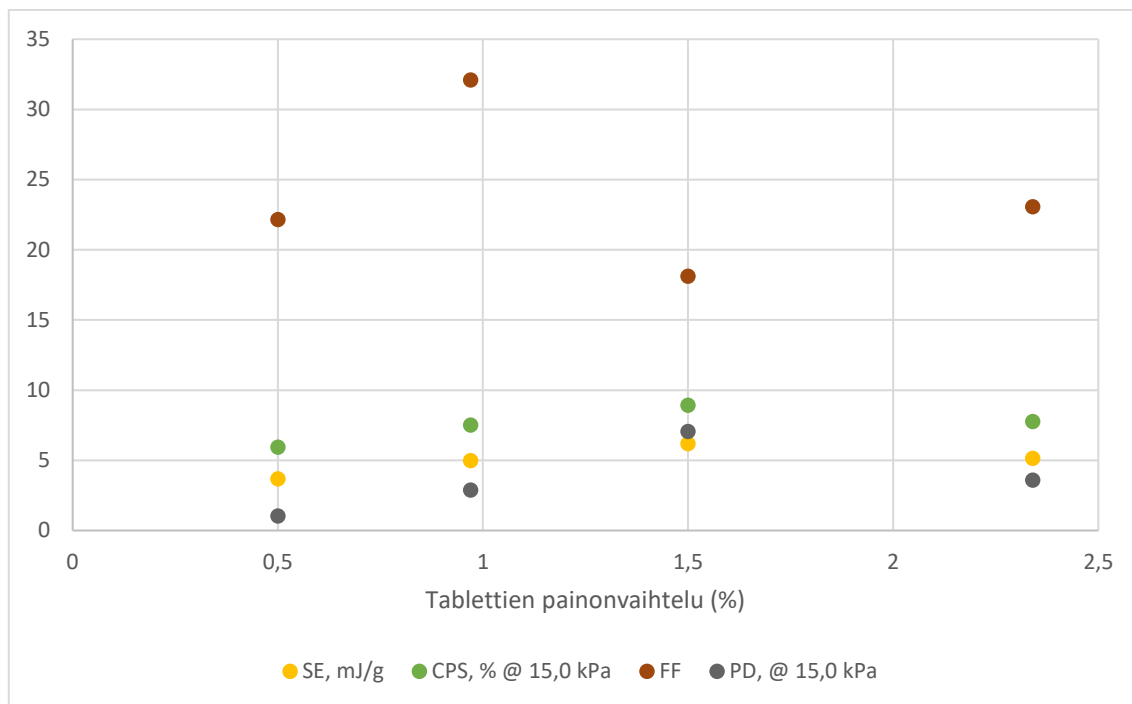
Kuva 40. FT4:stä saatujen parametrien SI:n, FRI:n, paineen pudotuksen, spesifisen energian ja kokoonpuristuvuuden arvot nousivat seoksen koheesiivisen lääkeaineen suhteellisen osuuden kasvaessa.



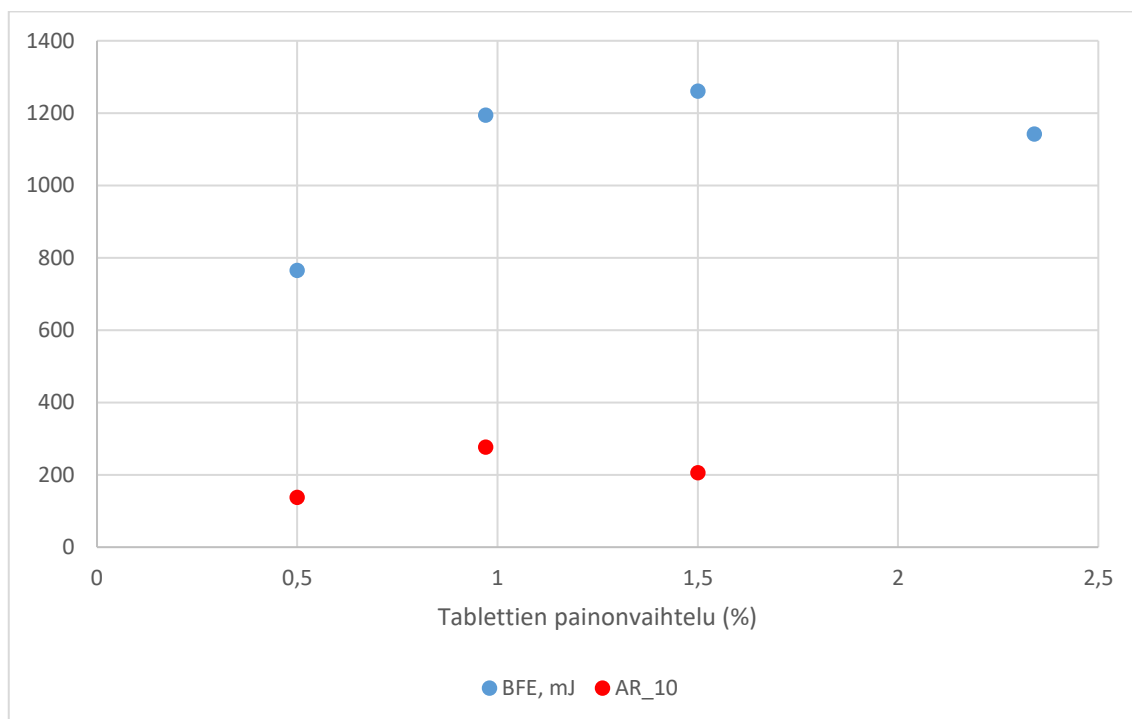
Kuva 41. Perusvaluvuusenergia ja AR₁₀ eivät korreloineet seoksen lääkeaineen suhteelliseen osuuteen. Seokselle 3 ei saatu AR₁₀ -arvoa, koska massa ei riittänyt testiin.

Osan FT4:n parametreista havaittiin korreloivan tablettien painonvaihtelun kanssa. Tablettien painonvaihtelun kasvaessa kyseisten parametrien (spesifinen energia, kokoonpuristuvuus, paineen pudotus, perusvaluvuusenergia, stabiilisuusindeksi ja valumisnopeusindeksi) arvot nousivat (Kuvat 42, 43 ja 44). Kolme pienintä painonvaihteluarvoa korreloivat kyseisten parametrien kanssa, mutta neljännen (suurimman) painonvaihteluarvon kohdalla arvot systemaattisesti tippuvat, eivätkä nouse korreloivasti. Tämä johtuu luultavasti siitä, että seokseen, jolla oli suurin painonvaihtelu, oli lisätty valuvuutta parantamaan apuainetta (täyteaine 2), jota ei ollut kyseisen seoksen lisäksi muissa kuin pienimmän painonvaihtelun omaavassa massassa. FT4-jauhereometri on herkkä pienillekin muutoksille, joten tämä ylimääräinen apuaine saa helposti arvot notkahtamaan.

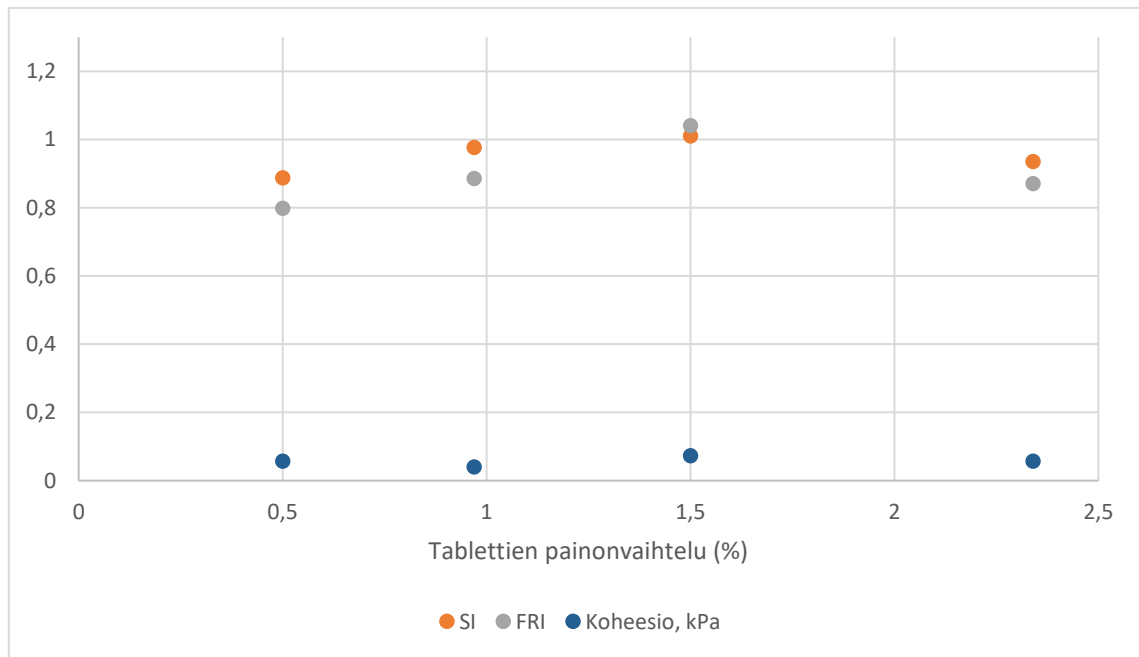
Huonoimmaksi tablettimassaksi oli valittu seos, jota ei saatu tabletoitua ollenkaan ja täten sille ei saatu painonvaihteluarvoa. Tämä seos sai muihin seoksiin nähden suurimmat arvot stabiilisuusindeksin, valumisnopeusindeksin, spesifisen energian, kokoonpuristuvuuden ja paineen pudotuksen osalta. Tämäkin osoittaa, että näiden viiden parametrin avulla voisi mahdollisesti ennustaa massojen tabletointimenestystä.



Kuva 42. Spesifisen energian, kokoonpuristuvuuden ja paineen pudotuksen arvot nousevat tablettien painonvaihtelun kasvaessa.



Kuva 43. Perusvaluvoitusenergian arvot nousevat tablettien painonvaihtelun kasvaessa.



Kuva 44. Stabiilisuusindeksin ja valumisnopeusindeksin arvot nousevat tablettien painonvaihtelun kasvaessa.

Kapselimassoista ei voi tämän tutkimuksen perusteella tehdä luotettavia johtopäätöksiä, mutta sama trendi kyseisten FT4-parametrien (SI, FRI, paineen pudotus, kokoonpuristuvuus ja SE) ja seosten lääkeainepitoisuuden välillä on havaittavissa. Jauheiden valumisominaisuuksien vaikutusta kapselien painon yhdenmukaisuuteen on tutkittu eräässä tutkimuksessa mittaamalla seuraavat parametrit: kaato- ja tärytiheys, gravitaatiosiirtymäreometrin (gravitational displacement rheometer, GDR) valumisindeksi, FT4:n kokoonpuristuvuus, BFE ja käyttäen FT4:n murtokammioduulia koheesio (C) sekä ffc (Osorio ja Muzzio 2013). Painonvaihtelu väheni, kun kaato- ja tärytiheys, ffc ja BFE kasvoivat. Painonvaihtelu kasvoi kokoonpuristuvuuden, koheesio ja GDR:n valumisindeksin kasvaessa. Jauheen valumisominaisuuksien havaittiin korreloivan merkittävästi lopullisten kapselien painoon ja painonvaihteluun.

Osorion ja Muzzion (2013) tutkimuksen kapselimassojen ja tämän tutkimuksen tablettimassojen tulokset kokoonpuristuvuuden osalta ovat samansuuntaisia. BFE:ssä on tutkimusten välillä ristiriitaisuus: tässä tutkimuksessa arvo nousee ja heidän tutkimuksessaan laskee painonvaihtelun noustessa. Tämä voi johtua siitä, että BFE on

koettu vaikeasti tulkittavaksi, sillä se riippuu monista fysikaalisista ja ympäristön parametreista (Leturia ym. 2014). Tämän tutkimuksen huonoimmaksi valittu tablettimassa ei korreloinut BFE:n kasvavaan trendiin tablettien painonvaihtelun kasvaessa. Lisäksi on hyvä huomata, että tabletointi- ja kapselointimenetelmät eroavat toisistaan, joten niitä ei voi suoraan verrata toisiinsa.

12 JOHTOPÄÄTÖKSET

Jauheiden valuvuuden tunteminen on tärkeää, sillä valuvuus vaikuttaa useiden lääketeollisuuden prosessien onnistumiseen. Hyvällä lääkekehityksen alkuvaiheen valuvuuden karakterisointimenetelmällä voidaan säästää huomattavasti aikaa ja rahaa. Tämän tutkimuksen perusteella huonoiten valuvat epäsäännölliset ja pienet partikkelit, kuten aiemmissakin tutkimuksissa on todettu.

Perinteiset valuvuustestit, kuten aukon läpi valuminen ja tärytiheys, ovat nopeita mittauksia verrattuna FT4:n mittauksiin. Ne sopivat erityisesti karkeiden tulosten saamiseen, kuten erottelemaan kohesiivisten ja ei-kohesiivisten materiaalien valuvuutta. Aukon läpi valuminen -testin haittana on kuitenkin se, että se ei erottele hyvin valuvia materiaaleja juurikaan toisistaan eikä myöskään huonosti valuvia materiaaleja toisistaan. Todella huonosti valuville materiaaleille testi ei edes sovellu. Kaato- ja tärytiheyden haittana on taas se, että testin tekijä vaikuttaa selvästi tuloksiin. FT4:n testeillä saa huomattavasti moninaisempaa tietoa materiaaleista ja niiden käyttäytymisestä kuin perinteisillä mittauksilla.

FT4:n testit, lukuun ottamatta kokoonpuristuvuutta, kannattaa tehdä 50 mm testisäiliöllä, koska sillä toistettavuus ja/tai materiaalien erottelukyky on parempi kuin 25 mm säiliöllä. Kokoonpuristuvuustestissä 25 mm säiliöllä mittaukset ovat toistettavampia pienemmän näytemäärän ja täten pienemmän hajonnan johdosta. FT4-testit antavat lisätietoa jauheiden ja rakeiden valumisesta. Pelleteille ei kannata tehdä FT4-testejä, sillä ne eivät anna juurikaan uutta tietoa kyseisten materiaalien valumisesta tai käyttäytymisestä. Tutkimuksen murtokammiotestistä saatuihin tuloksiin on

suhtauduttava varauksella, koska testi ei sopinut kaikille materiaaleille ja sitä käytetäänkin normaalisti vain kohesiivisille materiaaleille.

On hyvä huomata, että FT4:n näytemäärä määräytyy tilavuuden mukaan. Materiaalia massan perusteella tarvittava määrä voikin vaihdella suuresti materiaalista riippuen, esimerkiksi permeabiliteettitestiin 50 mm testisäiliöllä meni aspartaamia noin 30 g ja Vivapur 200 yli 90 g. Jos FT4:n toistoissa on suuri vaihtelevuus, jokin on yleensä vialla tai väärin asennettu. Epäsäännöllisen morfologian omaavilla materiaaleilla eroja voi tosin esiintyä.

Kohesiivisten ja ei-kohesiivisten materiaalien erottelu toisistaan onnistuu paineen pudotus -, aukon läpi valuminen-, tärytiheys-, kokoonpuristuvuus- ja SE-mittausten avulla, sillä kohesiiviset materiaalit saavat näissä mittauksissa ei-kohesiivisiä materiaaleja selvästi suurempia arvoja. Lisäksi murtokammiotestin koheesio erottelee pääasiassa hyvin kohesiiviset materiaalit muista materiaaleista. Partikkelikokomittaukset taas erottelevat huomattavasti muita materiaaleja suuremmat tai pienemmät materiaalit muista materiaaleista. Valumisnopeusindeksin avulla on mahdollista erottaa materiaalit, joihin valumisnopeuden muutos erityisesti vaikuttaa. Ilmavirran vaikutuksesta fluidisoituvat materiaalit taas erottuvat aeraatiotestin avulla.

Permeabiliteettimittaukset kannattaa suorittaa materiaalien sallimalla mahdollisimman suurella ilmannopeudella paremman erottelukyvyn saavuttamiseksi. On hyvä seurata ensimmäisellä testikerralla, että materiaali ei pöllähdä säiliöstä ulos ilman vaikutuksesta. Useimmissa tutkimuksen testeissä Avicel PH-102, jota on kuvailtu kirjallisuudessa hyvin ja huonosti valuvan materiaalin raja-arvoksi, sijoittuu keskivaiheille. Sitä voisi luodussa kirjastossa (lukuun ottamatta aeraatio- ja murtokammiotesti) käyttää karkeana raja-arvona hyvin ja huonosti valuille materiaaleille (toisin sanoen kohesiivisille ja ei-kohesiivisille materiaaleille).

FT4:n SI-, FRI-, SE-, paineen pudotus - ja kokoonpuristuvuustulokset korreloivat kohesiivisen lääkeaineen suhteelliseen osuuteen seoksessa. Näitä parametrejä voisikin mahdollisesti käyttää erottelemaan kohesiivisen materiaalin sisältäviä seoksia toisistaan. Lisäksi spesifinen energia, kokoonpuristuvuus, paineen pudotus, perusvaluusenergia, stabiilisuusindeksi ja valumisnopeusindeksi korreloivat tablettien painonvaihtelun

kanssa. Näiden parametrien avulla voisikin mahdollisesti arvioida seosten tabletoitavuutta.

Kirjastoon tarvitaan enemmän materiaaleja luotettavampien johtopäätösten tekemiseksi sekä materiaalien parempaan ryhmittelyyn ja erotteluun, sillä PCA soveltuu paremmin suuremmalle materiaalimäärälle. Lisäksi uusien materiaalien reologisten ominaisuuksien arviointiin ja ennustamiseen tarvitaan huomattavasti suurempi kirjasto. FT4:n kaikkia testejä, kuten seinämäkitkaa, ei käytetty tässä tutkimuksessa, joten nekin voisivat olla kiinnostava lisä kirjastoon ja tuoda lisäarvoa erilaisten materiaalien erotteluun. Tämän tutkimuksen kirjasto on kuitenkin hyvä alku kiinteiden aineiden reologisten ominaisuuksien määrittämiseen FT4:n testien avulla. FT4:n tuloksia ei voi tulkita ilman kirjastoa, sillä FT4:stä saatujen tulosten tulkitseminen vaatii vertailukohtia. Vain muutamalle FT4:n parametreistä löytyy kirjallisuudesta taulukko, josta selviää, mitä parametrin arvot tarkoittavat.

Murtokammion tulokset olivat tässä tutkimuksessa epäluotettavia ja vaihtelevia, joten murtokammiota olisi hyvä testata lisää erilaisilla paineilla ja materiaaleilla tekniikan oppimiseksi. Tabletti- ja kapselimassojen tabletointimenestyksen ennustamista FT4:n avulla olisi mielenkiintoista tutkia laajemminkin esimerkiksi osana kirjastoa. Lisäksi olisi hyvä tutkia korreloivatko FT4:n tulokset jatkuvatoimiseen valmistukseen.

KIRJALLISUUSLUETTELO

Aslani A, Fattahi F: Formulation, Characterization and Physicochemical Evaluation of Potassium Citrate Effervescent Tablets. *Advanced Pharmaceutical Bulletin* 3: 217-225, 2013

Barnes HA, Hutton JF, Walters K: *An Introduction to Rheology*. 1. painos. Elsevier Science B.V., Amsterdam 1989

Bharadwaj R, Ketterhagen WR, Hancock BC: Discrete element simulation study of a Freeman powder rheometer. *Chemical Engineering Science* 65: 5747-5756, 2010

Brockbank K, Armstrong B, Chandorkar Y, Freeman T: Understanding Powder Caking as a Consequence of a Range of Mechanisms by Means of Powder Rheometry. *Particulate Science and Technology* 33: 102-108, 2015

Capece M, Silva KR, Sunkara D, Strong J, Gao P: On the relationship of inter-particle cohesiveness and bulk powder behavior: Flowability of pharmaceutical powders. *International Journal of Pharmaceutics* 511: 178-189, 2016

Chan SY, Choo WS, Young DJ, Loh XJ: Pectin as a rheology modifier: Origin, structure, commercial production and rheology. *Carbohydrate Polymers* 161: 118-139, 2017

Cordts E, Steckel H: Capabilities and limitations of using powder rheology and permeability to predict dry powder inhaler performance. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 82: 417-423, 2012

Doelker E, Massuelle D, Veuille F, Humbert-Droz P: Morphological, Packing, Flow and Tableting Properties of New Avicel Types. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 21: 643-661, 1995

Dudhat SM, Kettler CN, Dave RH: To Study Capping or Lamination Tendency of Tablets Through Evaluation of Powder Rheological Properties and Tablet Mechanical Properties of Directly Compressible Blends. *AAPS PharmSciTech* 18: 1177-1189, 2017

Dyakowski T, Luke SP, Ostrowski KL, Williams RA: On-line monitoring of dense phase flow using real time dielectric imaging. *Powder Technology* 104: 287-295, 1999

European Pharmacopoeia (Ph. Eur.): *European Pharmacopoeia Online* 9.2, 9. paino, 2017 (viitattu 25.4.2017). Saatavilla Internetissä: <http://online6.edqm.eu/ep902/>

Faqih AM, Chaudhuri B, Alexander AW, Davies C, Muzzio FJ, Tomassone MS: An experimental/computational approach for examining unconfined cohesive powder flow. *International Journal of Pharmaceutics* 324: 116-127, 2006

Freeman R: Measuring the flow properties of consolidated, conditioned and aerated powders – A comparative study using a powder rheometer and a rotational shear cell. *Powder Technology* 174: 25-33, 2007

Freeman R, Fu X: Characterisation of powder bulk, dynamic flow and shear properties in relation to die filling. *Powder Metallurgy* 51: 196-201, 2008

Freeman RE, Cooke JR, Schneider LCR: Measuring shear properties and normal stresses generated within a rotational shear cell for consolidated and non-consolidated powders. Powder Technology 190: 65-69, 2009

Freeman T, Birkmire A, Armstrong B: A QbD approach to continuous tablet manufacture. Procedia Engineering 102: 443-449, 2015

Freeman Technology: About the FT4 Powder Rheometer, Bulk Properties, 2014-2017a (viitattu 9.5.2017). Saatavilla Internetissä: <http://www.freemantech.co.uk/powders/powder-testing-bulk-properties>

Freeman Technology: About the FT4 Powder Rheometer, Other Behavioural Properties, 2014-2017b (viitattu 24.4.2017). Saatavilla Internetissä: <http://www.freemantech.co.uk/powders/other-behavioural-properties-of-powders>

Freeman Technology: About the FT4 Powder Rheometer, Powder Testing with the FT4 Powder Rheometer, 2014-2017c (viitattu 24.4.2017). Saatavilla Internetissä: <http://www.freemantech.co.uk/powders/ft4-powder-rheometer-universal-powder-tester>

Freeman Technology: About the FT4 Powder Rheometer, Shear Testing, 2014-2017d (viitattu 10.5.2017). Saatavilla Internetissä: <http://www.freemantech.co.uk/powders/powder-testing-shear-cells>

Freeman Technology: About the FT4 Powder Rheometer, The Need For Versatility, 2014-2017e (viitattu 24.4.2017). Saatavilla Internetissä: <http://www.freemantech.co.uk/powders/powder-testing-need-for-versatility>

Freeman Technology: About the FT4 Powder Rheometer, Using Dynamic Methods to Quantify the Effects of External Variables, 2014-2017f (viitattu 10.5.2017). Saatavilla Internetissä: <http://www.freemantech.co.uk/powders/powder-testing-external-variables>

Freeman Technology: Why Are Powders Complex, 2014-2017g (viitattu 10.5.2017). Saatavilla Internetissä: <http://powderflowability.com/>

Fu X, Huck D, Makein L, Armstrong B, Willen U, Freeman T: Effect of particle shape and size on flow properties of lactose powders. Particuology 10: 203-208, 2012

Ganesan V, Rosentrater KA, Muthukumarappan K: Flowability and handling characteristics of bulk solids and powders – a review with implications for DDGS. Biosystems Engineering 101: 425-435, 2008

Ghoroi C, Gurumurthy L, McDaniel DJ, Jallo LJ, Davé RN: Multi-faceted characterization of pharmaceutical powders to discern the influence of surface modification. Powder Technology 236: 63-74, 2013a

Ghoroi C, Han X, To D, Jallo L, Gurumurthy L, Davé RN: Dispersion of fine and ultrafine powders through surface modification and rapid expansion. Chemical Engineering Science 85: 11-24, 2013b

Gnagne EH, Petit J, Gaiani C, Scher J, Amani GN: Characterisation of flow properties of *foutou* and *foufou* flours, staple foods in West Africa, using the FT4 powder rheometer. Journal of Food Measurement and Characterization, 2017.

- Guo Z, Chen X, Xu Y, Liu H: Effect of granular shape on angle of internal friction of binary granular system. *Fuel* 150: 298-304, 2015a
- Guo Z, Chen X, Xu Y, Liu H: Study of flow characteristics of biomass and biomass-coal blends. *Fuel* 141: 207-2013, 2015b
- Han X, Ghoroi C, To D, Chen Y, Davé R: Simultaneous micronization and surface modification for improvement of flow and dissolution of drug particles. *International Journal of Pharmaceutics* 415: 185-195, 2011
- Hancock BC, Vukovinsky KE, Brolley B, Grimsey I, Hedden D, Olsofsky A, Doherty RA: Development of a robust procedure for assessing powder flow using a commercial avalanche testing instrument. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical analysis* 35: 979-990, 2004
- Hare C, Zafar U, Ghadiri M, Freeman T, Clayton J, Murtagh MJ: Analysis of the dynamics of the FT4 powder rheometer. *Powder Technology* 285: 123-127, 2015
- Hastie D, Halford W: Preliminary observations of the effect of plate roughness and particle size on the determination of wall friction. 12th International Conference on Bulk Materials Storage, Handling and Transportation, Proceedings 2016: 97-106, 2016
- Hughes H, Leane MM, Tobyn M, Gamble JF, Munoz S, Musembi P: Development of a Material Sparing Bulk Density Test Comparable to a Standard USP Method for Use in Early Development of API's. *AAPS PharmSciTech* 16: 165-170, 2015
- Imole OI, Paulick M, Magnanimo V, Morgeneyer M, Chávez Montes BE, Ramaioli M, Kwade A, Luding S: Slow stress relaxation behavior of cohesive powders. *Powder Technology* 293: 82-93, 2016
- Jallo LJ, Ghoroi C, Gurumurthy L, Patel U, Davé RN: Improvement of flow and bulk density of pharmaceutical powders using surface modification. *International Journal of Pharmaceutics* 423: 213-225, 2012
- Jenike & Johanson. Discrete Element Modeling 31.7.2018. Saatavissa Internetissä: <http://jenike.com/discrete-element-modeling/>
- Kaerger JS, Edge S, Price R: Influence of particle size and shape on flowability and compactability of binary mixtures of paracetamol and microcrystalline cellulose. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 22: 173-179, 2004
- Kilbury OJ, Barrett KS, Fu X, Yin J, Dinair DS, Gump CJ, Weimer AW, King DM: Atomic layer deposition of solid lubricating coatings on particles. *Powder Technology* 221: 26-35, 2012
- Kinnunen H, Hebbink G, Peters H, Shur J, Price R: An Investigation into the Effect of Fine Lactose Particles on the Fluidization Behaviour and Aerosolization Performance of Carrier-Based Dry Powder Inhaler Formulations. *AAPS PharmSciTech* 15: 898-909, 2014
- Krantz M, Zhang H, Zhu J: Characterization of powder flow: Static and dynamic testing. *Powder Technology* 194: 239-245, 2009

Kuentz M, Schirg P: Powder flow in an automated uniaxial tester and an annular shear cell: a study of pharmaceutical excipients and analytical data comparison. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 39: 1476-1483, 2013

Kukkola E: Farmaseuttisteknisiä tutkimuksia kapseli- ja tablettiannosmuodoille – Formulaatiokehityksen aikana huomioitavia asioita, jotta siirtyminen kapseliannosmuodosta tablettiannosmuotoon ja tablettointiprosessiin onnistuisi. Pro Gradu, Helsinki, 2014

Léonard G, Abatzoglou N: Stress distribution in lubricated vs unlubricated pharmaceutical powder columns and their container walls during translational and torsional shear testing. *Powder Technology* 203: 534-547, 2010

Léonard G, Abatzoglou N: Lubrication of pharmaceutical powder/wall interfaces and electrostatic effects. *Powder Technology* 208: 54-62, 2011

Leturia M, Benali M, Lagarde S, Ronga I, Saleh K: Characterization of flow properties of cohesive powders: A comparative study of traditional and new testing methods. *Powder Technology* 253: 406-423, 2014

Lindberg N-O, Pålsson M, Pihl A-C, Freeman R, Freeman T, Zetzener H, Enstad G: Flowability Measurements of Pharmaceutical Powder Mixtures with Poor Flow Using Five Different Techniques. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 30: 785-791, 2004

Ludwig B, Miller TF: Rheological and surface chemical characterization of alkoxysilane treated, fine aluminum powders showing enhanced flowability and fluidization behavior for delivery applications. *Powder Technology* 283: 380-388, 2015

Lumay G, Traina K, Boschini F, Delaval V, Rescaglio A, Cloots R, Vandewalle N: Effect of relative air humidity on the flowability of lactose powders. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 35: 207-212, 2016

Majerová D, Kulaviak L, Růžicka M, Štěpánek F, Zámotný P: Effect of colloidal silica on rheological properties of common pharmaceutical excipients. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 106: 2-8, 2016

Mendez R, Romanski FS, Tomassone MS: Density behavior of cohesive granular materials. *Powder Technology* 211: 189-198, 2011

Narang AS, Sheverev V, Freeman T, Both D, Stepaniuk V, Delancy M, Millington-Smith D, Macias K, Subramanian G: Process Analytical Technology for High Shear Wet Granulation: Wet Mass Consistency Reported by In-Line Drag Flow Force Sensor Is Consistent With Powder Rheology Measured by At-Line FT4 Powder Rheometer®. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 105: 182-187, 2016

Osorio JG, Muzzio FJ: Effects of powder flow properties on capsule filling weight uniformity. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 39: 1464-1475, 2013

Pantaleev S, Yordanova S, Janda A, Marigo M, Ooi JY: An experimentally validated DEM study of powder mixing in a paddle blade mixer. *Powder Technology* 311: 287-302, 2017

Peleg M: Flowability of food powders and methods for its evaluation – a review. *Journal of Food Process Engineering* 1: 303-328, 1977

Persson A-S, Frenning G: The influence of rolling friction on the shear behavior of non-cohesive pharmaceutical granules - An experimental and numerical investigation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 49: 241-250, 2013

Phan H, Banov D, Delancy M, Brockbank K: Characterization of the properties of powder excipients commonly used in pharmaceutical compounding. *Particulate Science and Technology* 34: 271-277, 2016

Pitchayajittipong C, Price R, Shur J, Kaerger JS, Edge S: Characterisation and functionality of inhalation anhydrous lactose. *International Journal of Pharmaceutics* 390: 134-141, 2010

Polizzi MA, Franchville J, Hilden JL: Assessment and predictive modeling of pharmaceutical powder flow behavior in small-scale hoppers. *Powder Technology* 294: 30-42, 2016

Prescott JK, Barnum RA: On Powder Flowability: Part I. *Pharmaceutical Technology Europe* 13: 36+38+40-43, 2001a

Prescott JK, Barnum RA: On Powder Flowability: Part II. *Pharmaceutical Technology Europe* 13: 44-46+48-50+52-53, 2001b

Rondet E, Ruiz T, Cuq B: Rheological and mechanical characterization of wet agglomerates processed in low shear mixer. *Journal of Food Engineering* 117: 67-73, 2013

Räsänen E, Antikainen O, Yliruusi J: A New Method to Predict Flowability Using a Microscale Fluid Bed. *AAPS PharmSciTech* 4: 418-424, 2003

Salehi H, Barletta D, Poletto M: A comparison between powder flow property testers. *Particuology* 32: 10-20, 2017

Sandler N, Reiche K, Heinämäki J, Yliruusi J: Effect of Moisture on Powder Flow Properties of Theophylline. *Pharmaceutics* 2: 275-290, 2010

Schüssele A, Bauer-Brandl A: Note on the measurement of flowability according to the European Pharmacopoeia. *International Journal of Pharmaceutics* 257: 301-304, 2003

Scicolone JV, Metzger M, Koynov S, Anderson K, Takhistov P, Glasser BJ, Muzzio FJ: Effect of Liquid Addition on the Bulk and Flow Properties of Fine and Coarse Glass Beads. *AIChE Journal* 62: 648-658, 2016

Shah RB, Tawakkul MA, Khan MA: Comparative Evaluation of Flow for Pharmaceutical Powders and Granules. *AAPS PharmSciTech* 9: 250-258, 2008

Sun CC: Setting the bar for powder flow properties in successful high speed tableting. *Powder Technology* 201: 106-108, 2010

- Teunou E, Fitzpatrick JJ: Effect of relative humidity and temperature on food powder flowability. *Journal of Food Engineering* 42: 109-116, 1999
- Thalberg K, Lindholm D, Axelsson A: Comparison of different flowability tests for powders for inhalation. *Powder Technology* 146: 206-213, 2004
- Trivedi MR, Dave RH: To study physical compatibility between dibasic calcium phosphate and cohesive actives using powder rheometer and thermal methods. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 40: 1585-1596, 2014
- USP: <1174> Powder flow. USP30 NF25 (viitattu 26.5.2017). Saatavilla Internetissä: http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c1174.html
- Vasilenko A, Glasser BJ, Muzzio FJ: Shear and flow behavior of pharmaceutical blends - Method comparison study. *Powder Technology* 208: 628-636, 2011
- Vasilenko A, Koynov S, Glasser BJ, Muzzio FJ: Role of consolidation state in the measurement of bulk density and cohesion. *Powder Technology* 239: 366-373, 2013
- Wang Y, Snee RD, Meng W, Muzzio FJ: Predicting flow behavior of pharmaceutical blends using shear cell methodology: A quality by design approach. *Powder Technology* 294: 22-29, 2016
- Wenguan N, Ghadiri M, Wang Y: Analysis of powder rheometry of FT4: Effect of air flow. *Chemical Engineering Science* 162: 141-151, 2017
- Weth M, Hofmann M, Kuhn J, Fricke J: Measurement of attractive forces between single aerogel powder particles and the correlation with powder flow. *Journal of Non-Crystalline Solids* 285: 236-243, 2001
- Wilkinson SK, Turnbull SA, Stitt EH, Marigo M: A parametric evaluation of powder flowability using a Freeman rheometer through statistical and sensitivity analysis: A discrete element method (DEM) study. *Computers and Chemical Engineering* 97: 161-174, 2017
- Yan Z, Wilkinson SK, Stitt EH, Marigo M: Investigating mixing and segregation using discrete element modelling (DEM) in the Freeman FT4 rheometer. *International Journal of Pharmaceutics* 513: 38-48, 2016
- Zatloukal Z, Šklubalová Z: Indentation Test for Free-Flowable Powder Excipients. *Pharmaceutical Development and Technology* 13: 85-92, 2008
- Zatloukal Z, Šklubalová Z: The influence of orifice height on flow rate of powder excipients. *Pharmazie* 66: 953-955, 2011
- Zettler A, Hilden J, Koenig M, Breslin C, Aburub A, Allgeier M, Patel P, Mitra B: Evaluation of Small-Scale Powder Flow Characterization Tests in the Prediction of Large-Scale Process Failures. *J Pharm Innov* 11: 189-199, 2016
- Zhou QT, Armstrong B, Larson I, Stewart PJ, Morton DAV: Understanding the influence of powder flowability, fluidization and de-agglomeration characteristics on the aerosolization of pharmaceutical model powders. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 40: 412-421, 2010

LIITE 1

Tutkimuksessa luotu kirjasto

Materiaalitiedot	Partikkelikoko (LDP)						Partikkelikoko (Morphologi)					Partikkelimuoto (SEM)	Valumiskeon kulma					
Materiaali																		
Jauheet	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)	D(4,3) µm	KA (µm)	Span	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)	D(4,3)	Span		Aukon koko	Pakkosyöttäjä	Kulma (°)	Tulkinta	Lämpötila (°C)	Kosteus (% RH)
Avicel PH-102	36,04±0,556	135,3±0,023	268,4±2,083	50,3±0,23	150,3±0,235	1,72	43,3	120,5	239,6	128	1,63	Epäsäännöllinen	25 mm	Ei	35,6±0,436	Hyvä/kohtalainen valuvuus	23	41,6
Avicel PH-101	20,56±0,35	65,57±0,524	143,9±0,788	4,61±0,59	74,61±0,593	1,88	32,2	82,2	140,6	86,81	1,32	Epäsäännöllinen	10 mm	Kyllä, nopeudella 3	43,8± 2,25	Välttävä/huono valuvuus	23	41,6
Laktoosi < 10 µm	1,123±0,027	7,044±0,43	29,57±11,07	5,75±3,91	15,75±3,915	4,04	7,7	16,9	52,1	25,47	2,63	Huokoinen	-	-	-	-		
Laktoosi SL	56,24±1,021	116,7±0,4	179,9±0,851	16,8±0,60	116,8±0,608	1,06	77,2	127,3	184,1	128,4	0,84	Kulmikas	10 mm	Ei	38,5±1,16	Kohtalainen valuvuus		
Parasetamoli	5,171±0,053	25,19±0,347	112,4±1,645	43,5±0,49	43,5±0,493	4,26	28,3	89	171,3	103,1	1,61	Liuskamainen, neulasmainen						
Mannitoli, suorapuristettava	73,53±3,156	147,1±0,990	217,8±1,194	44,8±1,29	144,8±1,298	0,98	89,7	148	215,4	151	0,85	Pyöreähkö						
Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön	58,02±1,212	199,3±1,606	287,4±9,622	86,3±6,02	186,3±6,024	1,15	56,7	290,1	292,3	196	0,81	Epäsäännöllinen						
Ibuprofeeni	11,29±0,543	41,23±0,906	100,4±1,011	9,78±0,75	49,78±0,757	2,16	39,3	111,6	182,9	114,2	1,29	Liuskamainen						
Talkki	4,245±0,050	22,38±0,225	64,56±0,078	9,58±0,03	29,58±0,039	2,7	10,7	33	83,3	40,06	2,2	Hiutalemainen						
Aspartaami	2,550±0,113	15,78±0,259	73,22±1,616	8,38±0,41	28,38±0,419	4,48	12,2	38,5	84,6	44,44	1,88	Neulasmainen						
Rakeet																		
Rae 2	43,56±0,686	113,4±1,032	257,8±6,966	46,4±1,56	146,4±1,567	1,89	80,3	118,3	181,2	125	0,85	Epäsäännöllinen						
Rae 1	78,67±3,264	274,1±7,59	778,5±19,52	59,5±9,68	359,5±9,690	2,55	25,8	140,9	231	140	1,46	Epäsäännöllisen pallomainen						
Rae 3	102,8±2,168	664,5±11,81	1568±17,57	51,9±9,98	751,9±9,981	2,21	43,6	172,5	416,2	200,4	2,16	Epäsäännöllinen						
Pelletit																		
Vivapur 200	228,6±1,612	294,7±0,458	369,7±10,48	97,1±2,92	297,1±2,925	0,48	225,5	283,6	342	285	0,41	Pyöreä						
Vivapur 700	729,8±2,11	884,7±3,712	1043±15,41	84,1±6,26	884,1±6,253	0,35	796,5	890,8	1007,3	917	0,24	Pyöreä						

LIITE 1

Materiaalitiedot	Aukon läpi valuminen (Mass Flow)				Tiheydet						
Jauheet	Aukon koko	Valuvuus	Lämpötila (°C)	Kosteus (% RH)	Kaatotiheys (g/ml)	Tärytiheys (g/ml)	Puristuvuusindeksi	Hausnerin vakio	Tulkinta	Lämpötila (°C)	Kosteus (% RH)
Avicel PH-102	25 mm	2,9 s / 100g	23,5	33	0,333	0,466	28,5	1,4	Huono valuvuus		
Avicel PH-101	25 mm	Ääretön	23,5	33	0,315	0,463	31,9	1,47	Hyvin huono valuvuus		
Laktoosi < 10 µm	25 mm	Ääretön	22,7	43	0,214	0,389	44,8	1,81	Erittäin huono valuvuus		
Laktoosi SL	25 mm	0,8 s / 100g	23,3	50,6	0,714	0,829	13,8	1,16	Hyvä valuvuus		
Parasetamoli	25 mm	Ääretön	25,3	47,9	0,22	0,427	48,45	1,94	Erittäin huono valuvuus		
Mannitoli, suorapuristettava	25 mm	1,2 s / 100g	26	49,8	0,504	0,615	18,12	1,22	Kohtalainen valuvuus	26	49,8
Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön	25 mm	0,4 s / 100g	26,7	47	0,676	0,834	18,92	1,23	Kohtalainen valuvuus	26,7	47
Ibuprofeeni	25 mm	Ääretön	27,9	44,8	0,367	0,552	33,55	1,51	Hyvin huono valuvuus	28	45
Talkki	25 mm	Ääretön	22,9	35,9	0,426	0,806	47,16	1,89	Erittäin huono valuvuus	22,9	35,9
Aspartaami	25 mm	Ääretön	22,6	37	0,231	0,454	49,07	1,96	Erittäin huono valuvuus	23,2	36,4
Rakeet											
Rae 2	25 mm	1,0 s / 100g	27,4	46,3	0,735	0,833	11,76	1,13	Hyvä valuvuus	27,4	46,3
Rae 1	25 mm	1,2 s / 100g	26,7	49,7	0,379	0,442	14,14	1,17	Hyvä valuvuus	26,7	49,7
Rae 3	25 mm	1,0 s / 100g	23,9	36,5	0,49	0,581	15,13	1,18	Hyvä valuvuus	23,9	36,5
Pelletit											
Vivapur 200	25 mm	0,13 s / 100g	22,5	55,5	0,894	1	10,71	1,12	Hyvä valuvuus	22,9	55,1
Vivapur 700	25 mm	0,2 s / 100g	27,1	46,9	0,844	0,939	10,1	1,11	Erinomainen valuvuus	27,1	46,9

LIITE 1

		Aeraatio															
Materiaali		25 mm							50 mm								
Jauheet	Mittaus	Näytemäärä (g)	BFE, mJ	AE_10, mJ	AR_10	NAS, s/m ²	Lämpötila (°C)		Kosteus (% RH)	Näytemäärä (g)	BFE, mJ	AE_10, mJ	AR_10	NAS, s/m ²	Lämpötila (°C)		Kosteus (% RH)
Avicel PH-102	1	10,1	321	1,71	187	0,255	23,3		51,1	61,41	1584	17,6	89,9	0,273	22,9	48,7	
	2	10	330	1,11	297	0,265				62,26	1840	17,3	106	0,268			
	3																
	4																
Avicel PH-101	1	9,63	314	15,5	20,2	0,374	22,9		38,2	62,71	1762	39,2	45	0,387	23	50	
	2	9,77	332	14,1	23,6	0,37				61,2	1720	31,7	54,2	0,382			
	3																
	4																
Laktoosi < 10 µm	1	8,74	236	85,4	2,77	0,194	23,2		42,6	56,13	1148	563	2,04	0,0687	24	40,5	
	2	8,24	202	59,8	3,38	0,158				56,6	1394	544	2,56	0,14			
Laktoosi SL	1	19,26	601	2,68	225	0,279	24		24,6	129,59	3289	24,9	132	0,271	23,6	45,1	
	2	20,61	684	3,98	172	0,279				130,38	3341	17,8	188	0,277			
Parasetamoli	1									51,28	1088	403	2,7	0,174	26,2	49,9	
	2									52,83	1098	386	2,85	0,128	26,2	49,9	
Mannitoli, suorapuristettava	1									90,29	1882	18,7	101	0,203	25,5	52,9	
	2									90,71	1914	18,2	105	0,201	25,5	52,9	
Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön	1									118,55	2590	608	4,26	0,107	24,1	50,8	
	2									117,75	3147	660	4,77	0,128	24,1	50,8	
Ibuprofeeni	1									79,89	1467	431	3,41	0,119	24,9	47,8	
	2									78,74	1466	452	3,24	0,127			
Talkki	1									80,01	415	86,4	4,8	0,314	23,2	36	
	2									80,54	408	86,2	4,74	0,304			
Aspartaami	1									44,2	484	91,1	5,32	0,293	23,2	36,4	
	2									44,54	480	142	3,38	0,292			
Rakeet																	
Rae 2	1									132,34	1318	20,4	64,5	0,244	26,7	43,1	
	2									134,65	1346	17	79,3	0,244	26,7	43,1	
Rae 1	1									72,31	1973	231	8,54	0,115	25,9	45,3	
	2									71,99	2074	257	8,07	0,131			
Rae 3	1									98,31	2714	625	4,34	0,153	22,6	39,6	
	2									101,77	2751	719	3,83	0,138			
Pelletit																	
Vivapur 200	1									148,39	1687	1193	1,41	0,033	24,8	49,8	
	2									145,88	1550	1125	1,38	0,0307			
Vivapur 700	1									144,22	1684	1751	0,962	0,00556	26,7	36,4	
	2									143,9	1686	1739	0,97	0,00237	26,7	36,4	

LIITE 1

Materiaali		Konsolidaatio										Kokoonpuristuvuus									
		25 mm					50 mm					25 mm					50 mm				
Jauheet	Mittaus	Näytemäärä (g)	CElap50, mJ	BDlap50, g/ml	Lämpötila (°C)	Kosteus (% RH)	Näytemäärä (g)	CElap50, mJ	BDlap50, g/ml	Lämpötila (°C)	Kosteus (% RH)	Näytemäärä (g)	CPS, % @ 15 kPa	CBD (g/ml)	Lämpötila (°C)	Kosteus (% RH)	Näytemäärä (g)	CPS, % @ 15 kPa	CBD (g/ml)	Lämpötila (°C)	Kosteus (% RH)
Avicel PH-102	1	11,22	919	0,41	23,6	50,6	80,93	3994	0,414	22,5	45,7	5,16	10,8	0,366	23,4	52,1	36,53	9,51	0,357	23,4	50,4
	2	10,42	498	0,407			75,83	4232	0,413			5,06	12,7	0,361			33,36	12	0,352		
	3																				
	4																				
Avicel PH-101	1	10,37	1090	0,397	23,3	42,5	76,98	4706	0,415	23,4	49,6	5,09	16,6	0,339	23,4	38,1	36,11	15,6	0,348	23	49,6
	2	10,25	663	0,385			75,18	5349	0,416			5,47	16,2	0,344			34,75	15,1	0,341		
	3																				
	4																				
Laktoosi < 10 µm	1	9,01	329	0,339	23,4	40,5	71,31	2266	0,397	23,3	43,1	4,8	52,4	0,263	23,6	42,3	33,9	43,8	0,288	22,6	44,9
	2	9,16	398	0,362			71,32	1770	0,375			4,17	52,8	0,243			32,6	42,9	0,291		
Laktoosi SL	1	22,36	1525	0,82	22,9	44,1	151,78	5959	0,818	22,1	51,9	10,62	5,62	0,748	24,9	22,8	76,58	3,85	0,742	23,8	44,8
	2	22,2	1345	0,817			150,14	6047	0,822			10,49	5,09	0,747			71,6	6,69	0,749		
Parasetamoli	1											6,31	52,1	0,352	27,8	46,4					
	2											6,25	51,1	0,35							
Mannitoli, suorapuristettava	1											8,44	5,41	0,518	25	49,6					
	2											7,85	6,37	0,513							
Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön	1											10,69	3,67	0,717	24,7	50					
	2											9,18	4,16	0,692							
Ibuprofeeni	1											8,01	31,8	0,392	25,4	49,4					
	2											7,52	32,8	0,39							
Talkki	1											5,5	38,2	0,47	21,5	38,6					
	2											5,9	37,3	0,465							
Aspartaami	1											3,93	43,2	0,246	21	36,7					
	2											4,96	41,4	0,259							
Rakeet																					
Rae 2	1											12,74	4,4	0,757	28,1	44,1					
	2											11,74	5,64	0,766							
Rae 1	1											6,06	5,36	0,425	25,5	56,8					
	2											5,67	5,93	0,404							
Rae 3	1											6,53	10,1	0,517	22,7	39,8					
	2											8,05	12,6	0,521							
Pelletit																					
Vivapur 200	1											15,74	3,39	0,912	25,5	43,1					
	2											17,64	3,46	0,933							
Vivapur 700	1											12,87	2,46	0,841	25,7	47					
	2											13,02	3,18	0,832							

LIITE 1

[illegible]

LIITE 1

		Permeabiliteetti 15 mm/s									
Materiaali		25 mm					50 mm				
Jauheet	Mittaus	Näytämäärä (g)	PD, mBAr @ 15 kPa	CBD (g/ml)	Lämpötila (°C)	Kosteus (% RH)	Näytämäärä (g)	PD, mBAr @ 15 kPa	CBD (g/ml)	Lämpötila (°C)	Kosteus (% RH)
Avicel PH-102	1	4,74	3,68	0,495	22,3	46,1	40,08	7,71	0,366	23,5	50,6
	2	5,8	3,58	0,424			35,35	7,41	0,362	23,7	50,5
	3										
	4										
Avicel PH-101	1	5,03	5,81	0,41	23,7	37,9	38,5	12,7	0,347	23,4	49,3
	2	6,48	6,16	0,41	23,9	41,6	35,91	12,5	0,351		
	3										
	4										
Laktoosi < 10 µm	1	3,68	55,5	0,217	23	39,9	35,68	75	0,289	23,1	44
	2	4,44	50,6	0,276			32,22	51,9	0,292		
Laktoosi SL	1	11,74	6,54	0,798	23,8	51,6	76,45	12,8	0,745	23,2	50,6
	2	11,2	6,72	0,939			72,24	13	0,756		
Parasetamoli	1						31,93	28,3	0,301	27,1	47,6
	2						28,89	30,9	0,279		
Mannitoli, suorapuristettava	1						48,72	6,5	0,522	25,7	47,9
	2						50,25	6,44	0,521	25,7	47,9
Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön	1						71,87	3,9	0,706	25,6	46,1
	2						71,17	3,75	0,72	25,6	46,1
Ibuprofeeni	1						45,83	17,6	0,412	24,3	39,8
	2						44,25	17,2	0,416	25	38,8
Talkki	1						50,05			22,1	38,6
	2										
Aspartaami	1						30,14	53,2	0,266	21,8	36,8
	2						28,59	9,22	0,272		
Rakeet											
Rae 2	1						74,99	14,6	0,754	25,4	47
	2						74,74	14,5	0,753		
Rae 1	1						41,32	3,63	0,444	26,3	45
	2						40,37	3,09	0,418		
Rae 3	1						59,27	5,35	0,548	22,3	39,4
	2						57,1	5,58	0,552		
Pelletit											
Vivapur 200	1						93,26	1,87	0,909	25,4	44,6
	2						100,88	1,88	0,912		
Vivapur 700	1						81,85	0,173	0,862	24	45,4
	2						82,03	0,145	0,862	24	45,4

LIITE 1

		Rep VFR																VFR (5 mm/s)					
Materiaali		25 mm								50 mm								50 mm					
Jauheet	Mittaus	Näytemäärä (g)	BFE, mJ	SI	FRI	SE, mJ/g	CBD (g/m)	Lämpötila (°C)	Kosteus (% RH)	Näytemäärä (g)	BFE, mJ	SI	FRI	SE, mJ/g	CBD (g/m)	Lämpötila (°C)	Kosteus (% RH)	Näytemäärä (g)	BFE, mJ	FRI	CBD (g/m)	Lämpötila (°C)	Kosteus (% RH)
Avicel PH-102	1	9,53	222	0,983	1,41	5,8	0,352	22,6	53,5	63,89	1266	0,975	1,25	7,08	0,364	23,4	50,3	62,1	1380	1,21	0,359	25,1	50,9
	2	10,52	228	0,954	1,37	5,9	0,374			60,69	1274	0,977	1,24	6,97	0,361			62,1	1410	1,3	0,364		
	3																						
	4																						
Avicel PH-101	1	9,71	224	1,07	1,62	7,4	0,34	23,1	43,9	61,54	1171	0,958	1,51	9,41	0,35	22,2	50,6	58,2	1262	1,52	0,348	25,5	52,1
	2	9,78	248	1,17	1,65	7,5	0,34			58,29	1159	0,936	1,53	9,53	0,349			57,8	1246	1,5	0,345		
	3																						
	4																						
Laktoosi < 10 µm	1	9,3	129	0,702	1,46	10,4	0,266	22,6	42,2	57,04	849	0,908	1,26	11,1	0,299	23,8	42						
	2	8,01	114	0,937	1,43	9,7	0,254			56,51	848	0,905	1,38	11,2	0,293								
Laktoosi SL	1	18,85	540	1,11	1,12	6,2	0,746	23,7	27	128,77	2715	1,06	1,07	7,1	0,746	23,6	44,6						
	2	20,51	536	1,1	1,17	6,3	0,748			129,63	2716	1	1,08	7,07	0,75								
Parasetamoli	1									51,04	729	0,845	1,44	11,3	0,277	25,5	51,8						
	2									51,68	737	0,862	1,41	11,6	0,279	25,5	51,8						
Mannitoli, suorapuristettava	1									90,66	1508	0,953	1,02	5,9	0,522								
	2									90,35	1507	0,999	1,03	5,89	0,52	25,5	51,9						
Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön	1									119,39	2478	0,903	0,986	6,12	0,704	23,3	50,2						
	2									117,48	2461	0,979	1,05	6,12	0,703	23,3	50,2						
Ibuprofeeni	1									75,05	949	0,831	0,943	8,9	0,42	23,9	51,1						
	2									71,32	895	0,858	0,881	8,5	0,407								
Talkki	1									85,65	456	1,04	2,25	7,38	0,51	22,7	36,8						
	2									81,44	428	1,04	2,26	7,2	0,5								
Aspartaami	1									45,2	456	1,02	2,81	12	0,265	22,6	37						
	2									44,54	453	1,04	2,55	11,8	0,263								
Rakeet																							
Rae 2	1									132,57	928	0,893	0,773	3,5	0,752	24,7	48,5						
	2									132,85	946	0,876	0,763	3,54	0,754								
Rae 1	1									71,08	1616	0,999	1,12	6,07	0,422	25,2	47,1						
	2									70,48	1399	0,946	1,13	5,91	0,422								
Rae 3	1									98,53	1788	0,867	0,871	7,38	0,547	21,9	39,9						
	2									94,99	1602	0,81	0,82	8,19	0,543								
Pelletit																							
Vivapur 200	1									156,46	1478	1,01	1,08	4,01	0,896	25	48,3						
	2									147,27	1530	1,02	1,08	4,1	0,892								
Vivapur 700	1									148,4	1431	1,01	1,11	6,05	0,857	26,1	41,6						
	2									143,46	1337	1,01	1,14	5,23	0,853	26,1	41,6						

LIITE 1

Materiaali	Mittaus	Murtokammio (3 kPa)																	
		25 mm									50 mm								
Jauheet	Mittaus	Näytämäärä (g)	Koheesio, kPa	UYS, kPa	MPS, kPa	FF	AIF, °	BD, g/ml	Lämpötila (°C)	Kosteus (% RH)	Näytämäärä (g)	Koheesio, kPa	UYS, kPa	MPS, kPa	FF	AIF, °	BD, g/ml	Lämpötila (°C)	Kosteus (% RH)
Avicel PH-102	1	4,92	0,228	0,911	5,88	6,45	36,9	0,397			39,06	0,0799	0,294	4,93	16,8	33	0,389	23,9	49,9
	2	5,28	0,253	0,962	5,5	5,72	34,5	0,376	22,6	43,6	38,82	0,0929	0,339	4,89	14,4	32,6	0,386	23,5	47,4
	3										41,78	0,144	0,52	5,06	9,73	32,1	0,388		
	4										39,21	0,108	0,39	4,91	12,6	32,1	0,389	22,6	56,9
Avicel PH-101	1	6,7	0,346	1,49	6,74	4,51	40,2	0,375			40,61	0,196	0,81	5,95	7,35	38,4	0,379		
	2	5,85	0,0897	0,393	5,9	15	40,9	0,384	23,1	43,8	39,24	0,241	0,971	5,82	6	37,2	0,38	23,7	49
	3										43,63	0,167	0,697	5,99	8,59	38,7	0,38		
	4										37,1	0,093	0,403	5,81	14,4	40,4	0,38	23,2	55,4
Laktoosi < 10 µm	1	7,97	1,16	5,52	7,22	1,31	44,5	0,298			39,26	1,46	6,69	7,63	1,14	43	0,394		
	2	5,87	1,2	5,25	6,96	1,33	41	0,334	23,3	39,4	40,22	1,47	6,37	7,05	1,11	40,5	0,371	23	49
Laktoosi SL	1	12,52	0,128	0,455	4,69	10,6	30	0,8	23,4	42,1	78,71	0,096	0,337	4,56	13,5	30,6	0,792		
	2	13	0,121	0,421	4,7	11,2	30,4	0,815	23	38,4	78,38	0,0862	0,303	4,56	15	30,8	0,788	22,3	49
Parasetamoli	1										31,99	0,65	2,92	7,06	2,42	41,9	0,365		
	2										30,98	0,804	3,36	6,82	2,03	38,9	0,364	26,1	47
Mannitoli, suorapuristettava	1										59,29	0,0797	0,271	4,27	15,7	29,1	0,545		
	2										57,74	0,0851	0,284	4,24	14,9	28,1	0,545	23,9	38
Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön	1										77,41	0,0322	0,119	4,64	39	33,1	0,733		
	2										75,87	0,05	0,186	4,64	25	33,5	0,738	24,3	40,8
Ibuprofeeni	1										53,85	0,522	1,49	4,76	3,18	20,1	0,482		
	2										45,78	0,521	1,7	5,08	2,98	27,1	0,475	25,1	49,9
Talkki	1										61,76	0,303	1,19	6,47	5,43	36	0,612		
	2										63,52	0,32	1,25	6,56	5,25	35,7	0,613	23,6	35,4
Aspartaami	1										34,94	0,328	1,68	8,43	5,02	47,3	0,333		
	2										34,66	0,306	1,54	8,37	5,43	46,6	0,331	23,7	36,9
Rakeet																			
Rae 2	1										85,81	0,129	0,41	4,07	9,94	25,5	0,815		
	2										84,46	0,138	0,436	4,1	9,39	25,4	0,808	23,3	37,9
Rae 1	1										48,83	-0,0807	n/a	5,77	n/a	42,9	0,448		
	2										44,34	-0,169	n/a	5,75	n/a	44,3	0,437	25,9	49,7
Rae 3	1										68,87	0,578	2,51	n/a	0	40,5	0,571		
	2										64,27	0,354	1,68	8,12	4,84	44,3	0,583	23	38,3
Pelletit																			
Vivapur 200	1										99,88	0,138	0,433	3,96	9,15	25	0,932		
	2										96,21	0,111	0,344	3,91	11,4	24,3	0,936	22,9	34
Vivapur 700	1										93,1	0,713	2,07	n/a	0	21	0,893		
	2										92,58	0,295	1,01	5,43	5,37	29,4	0,907	24,7	37,1

LIITE 1

[illegible]

LIITE 2

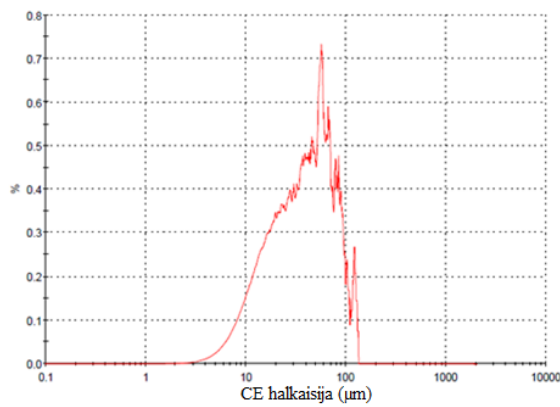
Tabletti- ja kapselimassoille saadut tulokset

	Valuminen suppilossa (s /100 g)	Kaatotiheys (g/ml)	Tärytiheys (g/ml)
Seos 2	∞	0,618±0,012	0,806±0,0007
Seos 5	26,8±0,353	0,575±0,009	0,714
Seos 4	∞	0,589±0,009	0,821±0,019

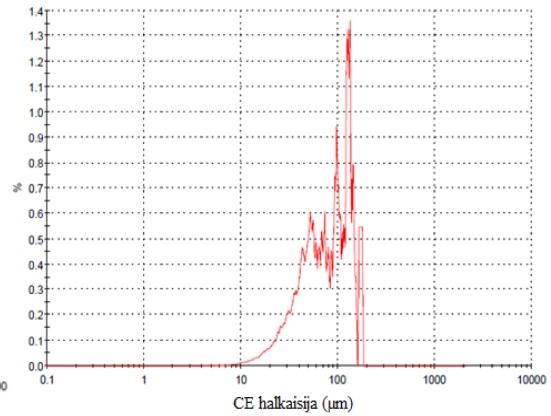
			Rep + VFR (50 mm)					Aeraatio (50 mm)				Kokoonpuristuvuus (25 mm)		Murtokammio (50 mm)							Permeabiliteetti (50 mm)	
	Materiaali	Tabletin painonvaihtelu (%)	BFE, mJ	SI	FRI	SE, mJ/g	CBD, g/ml	BFE, mJ	AE_10, mJ	AR_10	NAS, s/mm	CPS, % @ 15,0 kPa	CBD, g/ml	Koheesio, kPa	UYS, kPa	MPS, kPa	FF	AIF, °	BD, g/ml	PD, @ 15,0 kPa	CBD (g/ml)	
Paras tabletoitavuus	Seos 1	0,5	765	0,8875	0,7985	3,67	0,518	998	7,28	138	0,2695	5,925	0,5185	0,057	0,1955	4,295	22,15	29,45	0,547	1,04	0,519	
Keskiarvotabletoitavuus	Seos 2	1,5	1261	1,01	1,04	6,18	0,642	2082	10,2	206	0,451	8,91	0,637	0,0726	0,263	4,74	18,1	32,1	0,683	7,06	0,64	
Huonoin tabletoitavuus	Seos 3	2,34	1142	0,935	0,8705	5,13	0,569					7,75	0,5655	0,057	0,208	4,575	23,05	32,6	0,6045	3,58	0,57	
Ei saatu tabletoitua	Seos 4		834,5	1,04	1,645	7,575	0,6285	1305	157	8,31	0,388	14	0,632							17,3	0,634	
			BFE, mJ	SI	FRI	SE, mJ/g	CBD, g/ml	BFE, mJ	AE_10, mJ	AR_10	NAS, s/mm	CPS, % @ 15,0 kPa	CBD, g/ml	Koheesio, kPa	UYS, kPa	MPS, kPa	FF	AIF, °	BD, g/ml	PD, @ 15,0 kPa	CBD (g/ml)	
Paras kapseloitavuus	Seos 4		834,5	1,04	1,645	7,575	0,6285	1305	157	8,31	0,388	14	0,632							17,3	0,634	
Huonoin kapseloitavuus	Seos 5	0,97	1195	0,977	0,886	4,98	0,592	1732	7,08	277	0,401	7,51	0,591	0,0396	0,141	4,4	32,1	31,4	0,624	2,87	0,589	

LIITE 3

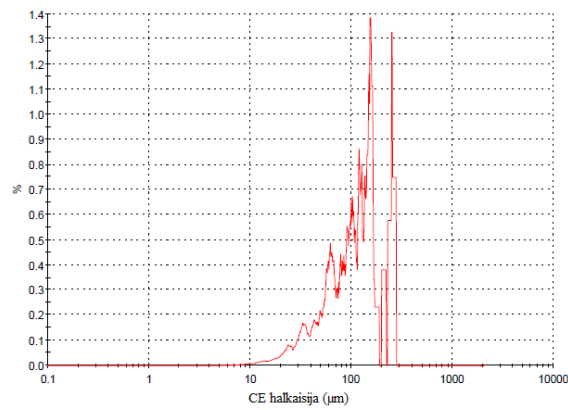
Morfologilla saadut kumulatiiviset partikkelikokojakaumat tutkituille materiaaleille



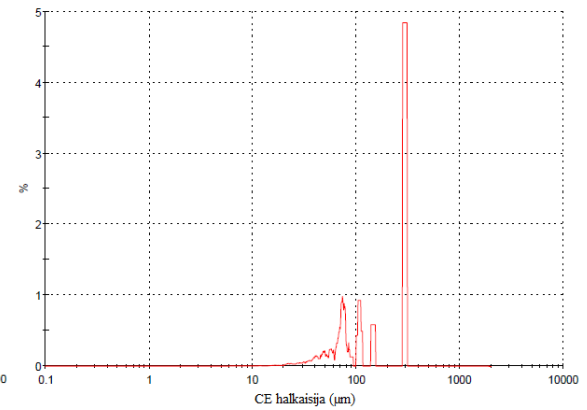
Kuva 1. Aspartaamin kumulatiivinen partikkelikokojakauma



Kuva 2. Avicel PH-101:n kumulatiivinen partikkelikokojakauma

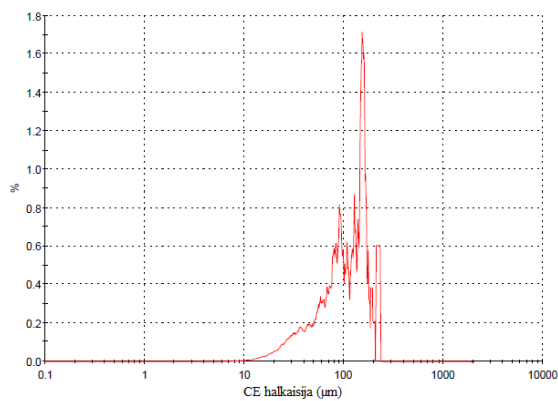


Kuva 3. Avicel PH-102:n kumulatiivinen partikkelikokojakauma

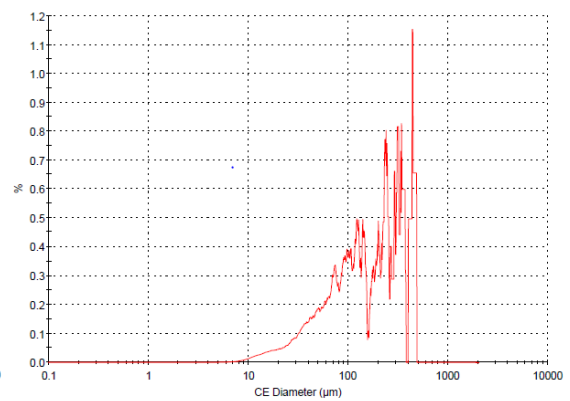


Kuva 4. Kalsiumvetyfosfaatin (anhydraatti) kumulatiivinen partikkelikokojakauma

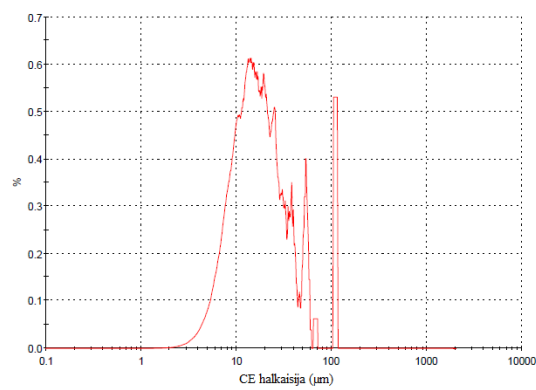
LIITE 3



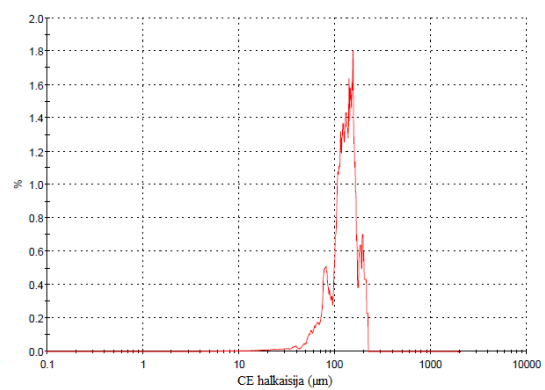
Kuva 5. Ibuprofeenin kumulatiivinen partikkelikokojakauma



Kuva 6. Rae 3:n kumulatiivinen partikkelikokojakauma

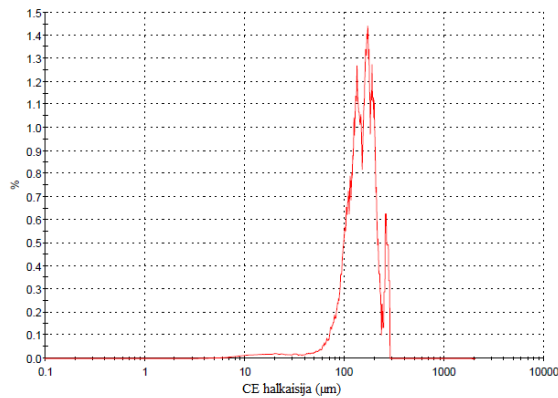


Kuva 7. Laktoosi < 10 µm :n kumulatiivinen partikkelikokojakauma

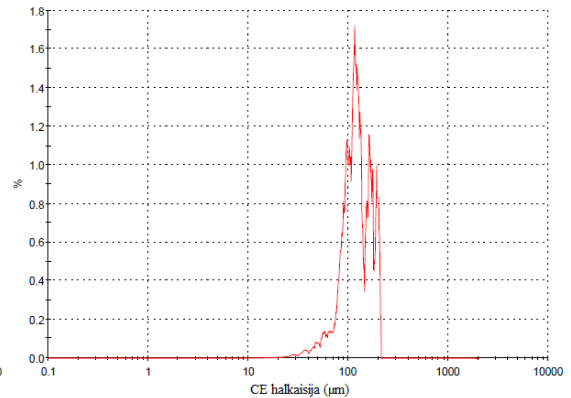


Kuva 8. Laktoosi SL:n kumulatiivinen partikkelikokojakauma

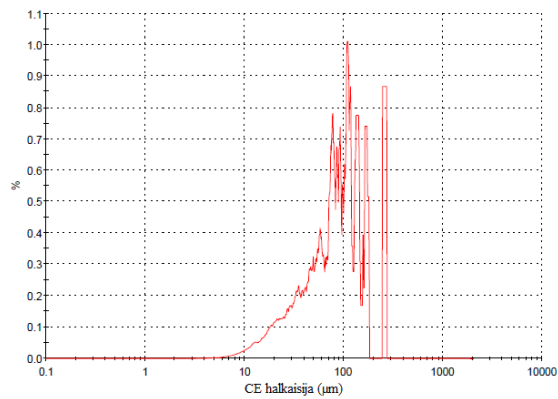
LIITE 3



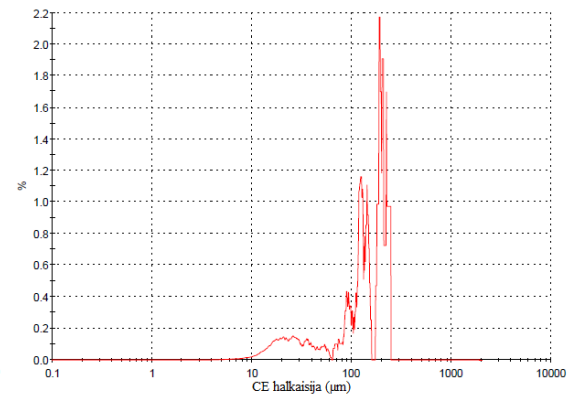
Kuva 9. Suorapuristettavan mannitolin kumulatiivinen partikkelikokojakauma



Kuva 10. Rae 2:n kumulatiivinen partikkelikokojakauma

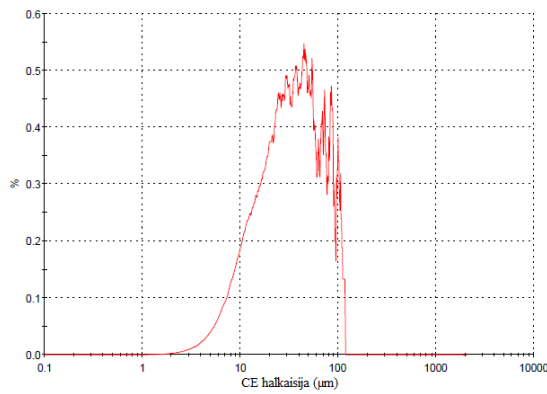


Kuva 11. Parasetamolin kumulatiivinen partikkelikokojakauma

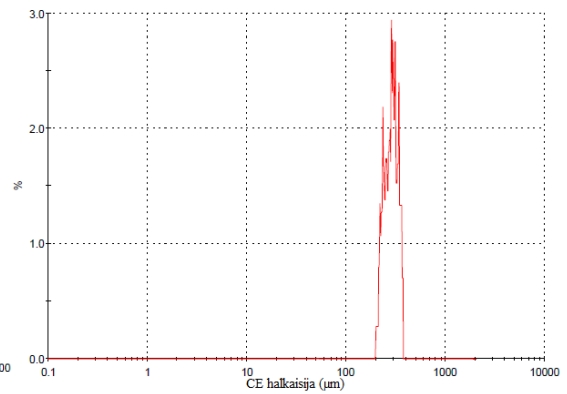


Kuva 12. Rae 1:n kumulatiivinen partikkelikokojakauma

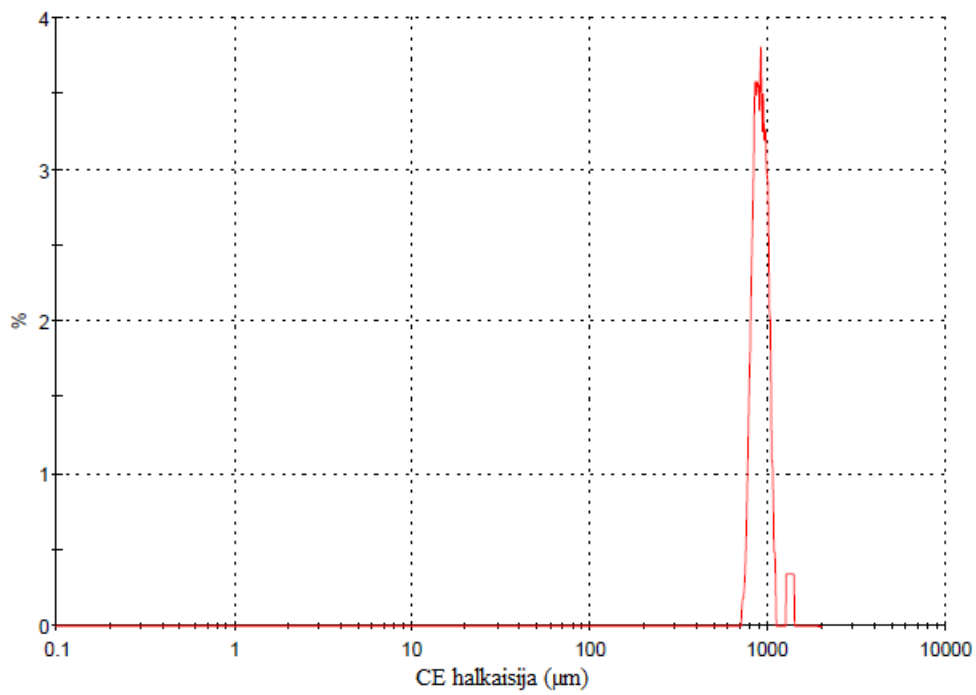
LIITE 3



Kuva 13. Talkin kumulatiivinen partikkelikokojakauma



Kuva 14. Vivapur 200:n kumulatiivinen partikkelikokojakauma



Kuva 15. Vivapur 700:n kumulatiivinen partikkelikokojakauma

LIITE 4

Tutkimuksen pääkomponenttianalyysihin käytetty data

Taulukossa on pääkomponenttianalyysissa käytetty data sisältäen ekstrapoloidut arvot. Ekstrapoloidut arvot on merkitty taulukkoon keltaisella.

Materiaali	D10_LDP	D50_LDP	D90_LDP	D4_3_LPD	Mean_LPD	Span_LPD	D10_morph	D50_morph	D90_morph	D4_3_morph	Span_morph
Avicel PH-102	36,04	135,3	268,4	150,3	150,3	1,72	43,3	120,5	239,6	128	1,63
Avicel PH-101	20,56	65,57	143,9	74,61	74,61	1,88	32,2	82,2	140,6	86,81	1,32
Laktoosi < 10 µm	1,123	7,044	29,57	15,75	15,75	4,04	7,7	16,9	52,1	25,47	2,63
Laktoosi SL	56,24	116,7	179,9	116,8	116,8	1,06	77,2	127,3	184,1	128,4	0,84
Parasetamoli	5,171	25,19	112,4	43,5	43,5	4,26	28,3	89	171,3	103,1	1,61
Mannitoli DC	73,53	147,1	217,8	144,8	144,8	0,98	89,7	148	215,4	151	0,85
Kalsiumvetyfosfaatti. an	58,02	199,3	287,4	186,3	186,3	1,15	56,7	290,1	292,3	196	0,81
Ibuprofeeni	11,29	41,23	100,4	49,78	49,78	2,16	39,3	111,6	182,9	114,2	1,29
Talkki	4,245	22,38	64,56	29,58	29,58	2,7	10,7	33	83,3	40,06	2,2
Aspartaami	2,55	15,78	73,22	28,38	28,38	4,48	12,2	38,5	84,6	44,44	1,88
Rae 2	43,56	113,4	257,8	146,4	146,4	1,89	80,3	118,3	181,2	125	0,85
Rae 1	78,67	274,1	778,5	359,5	359,5	2,55	25,8	140,9	231	140	1,46
Rae 3	102,8	664,5	1568	751,9	751,9	2,21	43,6	172,5	416,2	200,4	2,16
Vivapur 200	228,6	294,7	369,7	297,1	297,1	0,48	225,5	283,6	342	285	0,41
Vivapur 700	729,8	884,7	1043	884,1	884,1	0,35	796,5	890,8	1007,3	917	0,24

LIITE 4

Materiaali	Valuvuus	Kaatotiheys	Tärytiheys	Puristuvuusindeksi	Hausner	BFE_Aeraatio	AE_10_Aeraatio	AR_10_Aeraatio
Avicel PH-102	2,9	0.333	0.466	28,5	1,4	1712	17,5	97,95
Avicel PH-101	60	0,315	0,463	31,9	1,47	1741	35,45	49,6
Laktoosi < 10 µm	60	0,214	0,389	44,8	1,81	1271	553,5	2,3
Laktoosi SL	0,8	0,714	0,829	13,8	1,16	3315	21,4	160
Parasetamoli	60	0,22	0,427	48,45	1,94	1093	394,5	2,78
Mannitoli DC	1,2	0,504	0,615	18,12	1,22	1898	18,5	103
Kalsiumvetyfosfaatti. an	0,4	0,676	0,834	18,92	1,23	2869	634	4,52
Ibuprofeeni	60	0,367	0,552	33,55	1,51	1467	441,5	3,33
Talkki	60	0,426	0,806	47,16	1,89	411,5	86,3	4,77
Aspartaami	60	0,231	0,454	49,07	1,96	482	116,6	4,35
Rae 2	1	0,735	0,833	11,76	1,13	1332	18,7	71,9
Rae 1	1,2	0,379	0,442	14,14	1,17	2024	244	8,31
Rae 3	1	0,49	0,581	15,13	1,18	2733	672	4,09
Vivapur 200	0,13	0,894	1	10,71	1,12	1619	1159	1,4
Vivapur 700	0,2	0,844	0,939	10,1	1,11	1685	1745	0,966

LIITE 4

Materiaali	CPS_kokoonpuristuvuus	CBD_kokoonpuristuvuus	PD_perm	CBD_perm	BFE_repvfr	SI_Repvfr	FRI_repvfr
Avicel PH-102	11,75	0,364	7,56	0,364	1270	0,976	1,25
Avicel PH-101	16,4	0,342	12,6	0,349	1165	0,947	1,52
Laktoosi < 10 µm	52,6	0,253	63,45	0,291	849	0,907	1,32
Laktoosi SL	5,355	0,748	12,9	0,751	2716	1,03	1,08
Parasetamoli	51,6	0,351	29,6	0,29	733	0,854	1,425
Mannitoli DC	5,89	0,516	6,47	0,522	1508	0,976	1,03
Kalsiumvetyfosfaatti. an	3,92	0,705	3,83	0,713	2470	0,941	1,018
Ibuprofeeni	32,3	0,391	17,4	0,414	922	0,845	0,912
Talkki	37,75	0,468	60	0,523	442	1,04	2,255
Aspartaami	42,3	0,253	53,2	0,269	454,5	1,03	2,68
Rae 2	5,02	0,762	14,6	0,754	937	0,885	0,768
Rae 1	5,65	0,415	3,36	0,431	1508	0,973	1,13
Rae 3	11,4	0,519	5,47	0,55	1695	0,839	0,846
Vivapur 200	3,43	0,923	1,88	0,911	1504	1,015	1,08
Vivapur 700	2,82	0,837	0,159	0,862	1384	1,01	1,125

LIITE 4

Materiaali	SE_repvfr	CBD_repvfr	Koheesio_murto	UYS_murto	MPS_murto	FF_murto	AIF_murto	BD_murto
Avicel PH-102	7,03	0,363	0,106	0,386	4,95	13,38	32,5	0,388
Avicel PH-101	9,47	0,35	0,174	0,72	5,89	9,09	38,7	0,38
Laktoosi < 10 µm	11,2	0,296	1,47	6,53	7,34	1,13	41,8	0,383
Laktoosi SL	7,09	0,748	0,0911	0,32	4,56	14,3	30,7	0,79
Parasetamoli	11,5	0,278	0,727	3,14	6,94	2,23	40,4	0,365
Mannitoli DC	5,9	0,521	0,0824	0,278	4,26	15,3	28,6	0,545
Kalsiumvetyfosfaatti. an	6,12	0,704	0,0411	0,153	4,64	32	33,3	0,736
Ibuprofeeni	8,7	0,414	0,522	1,6	4,92	3,08	23,6	0,479
Talkki	7,29	0,505	0,3115	1,22	6,515	5,34	35,85	0,613
Aspartaami	11,9	0,264	0,317	1,61	8,4	5,225	46,95	0,332
Rae 2	3,52	0,753	0,1335	0,423	4,09	9,67	25,5	0,812
Rae 1	5,99	0,422	-0,1249	0	5,76	15	43,6	0,443
Rae 3	7,79	0,545	0,466	2,095	8,12	4,84	42,4	0,577
Vivapur 200	4,06	0,894	0,125	0,389	3,935	10,275	24,65	0,934
Vivapur 700	5,64	0,855	0,504	1,54	5,43	5,37	25,2	0,9